

# UNIVERSIDAD DE CANTABRIA

PROGRAMA DE DOCTORADO EN MEDICINA Y CIENCIAS  
DE LA SALUD



TESIS DOCTORAL

## **Mapa neural ecográfico de la Comunidad de Cantabria: Valores de referencia**

Realizada por: Marta Drake Pérez  
Dirigida por: Elena Carmen Gallardo Agromayor

Escuela de Doctorado de la Universidad de Cantabria  
**Santander 2021**





## **Facultad de Medicina**

### **Departamento de Ciencias Médicas y Quirúrgicas**

Dña. Elena Carmen Gallardo Agromayor Doctora en Medicina y Cirugía, Profesora Asociada del Departamento de Ciencias Médicas y Quirúrgicas de la Universidad de Cantabria, y profesora miembro del programa de doctorado en Medicina y Ciencias de la Salud, CERTIFICO:

Que Dña. Marta Drake Pérez ha realizado, bajo mi dirección, el trabajo titulado: “Mapa neural ecográfico de la Comunidad de Cantabria: Valores de referencia”.

Considero que este trabajo tiene originalidad y calidad científica suficientes para ser presentado como Tesis para obtener el grado de Doctor





*A mis padres*



## AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, todos mis agradecimientos son para mi directora Elena. Por proponerme este proyecto para darme la oportunidad de hacer el doctorado. Por confiar en mí para cedermé sus ideas, sus trabajos previos, y sus horas (y horas) de tiempo. Por ser ejemplo de trabajo, dedicación, esfuerzo y, sobre todo, entusiasmo. Por enseñarme que ser una apasionada por tu trabajo es una de las mejores cosas que pueden sucederte en la vida.

A José Berciano, por su apoyo, por sus ánimos con cada avance del proyecto, por sus inestimables (y siempre disponibles) consejos desde la experiencia.

A mi tutor José A. Parra, por su insistencia para que se defiendan tesis de doctorado en el Servicio de Radiodiagnóstico.

A Pedro Muñoz, por sus consejos puntuales en la parte estadística, y su disponibilidad completamente desinteresada y generosa.

De forma muy importante, a todos los compañeros del Servicio de Radiodiagnóstico, amigos, familiares, y conocidos que, desinteresadamente, se han ofrecido como voluntarios de este proyecto, regalándonos parte de su tiempo para poder ayudarnos en este doctorado.

A José Ramón, mi compañero de vida, que siempre hace mejor cualquier momento o tarea sólo por estar aquí, y por quien me siento tan afortunada.

A mis padres. Mamá, porque tu insistente ánimo y tu incondicional cariño y amor han sido la principal fuerza. Papá, porque eres mi primordial fuente de conocimiento, el que me transmite tu pasión por saber y la importancia de amar mi trabajo. Sois mi mayor fortuna en la vida.



# INDICE

INDICE.....	- 1 -
LISTA DE IMÁGENES .....	- 5 -
LISTA DE FIGURAS.....	- 7 -
LISTA DE TABLAS.....	- 11 -
ABREVIATURAS.....	- 15 -
RESUMEN .....	- 17 -
ABSTRACT .....	- 19 -
1 INTRODUCCIÓN .....	- 21 -
1.1 Planteamiento del problema .....	- 21 -
1.2 Estado de la cuestión .....	- 26 -
1.2.1 Anatomía e histología del SNP .....	- 26 -
1.2.2 Métodos de estudio de la patología del SNP .....	- 29 -
1.2.3 Principales técnicas de imagen en el estudio del SNP .....	- 33 -
1.2.4 Papel de las técnicas de imagen en el estudio del SNP .....	- 40 -
2 HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	- 65 -
2.1 Hipótesis.....	- 65 -
2.2 Objetivos .....	- 67 -
3 MATERIAL Y MÉTODO .....	- 69 -
3.1 Técnica del “Mapa neural” .....	- 69 -
3.1.1 Topografía nerviosa de las mediciones .....	- 69 -
3.1.2 Parámetros ecográficos recogidos .....	- 74 -
3.2 Procedimiento de medida de los datos.....	- 79 -
3.2.1 Sala y equipo ecográfico.....	- 79 -
3.2.2 Datos recogidos de los pacientes .....	- 79 -
3.3 Diseño de la muestra de los controles .....	- 80 -
3.3.1 Criterios de selección de la muestra .....	- 81 -
3.3.2 Estimación del tamaño muestral.....	- 82 -
3.4 Diseño de la muestra de los casos patológicos (CMT1A y SGB).....	- 87 -
3.4.1 Criterios de selección de la muestra .....	- 87 -
3.4.2 Estimación del tamaño muestral.....	- 87 -
3.5 Tratamiento estadístico. ....	- 88 -
3.5.1 Formalización de los datos ecográficos recogidos .....	- 88 -
3.5.2 Herramienta y técnicas de procesamiento estadístico.....	- 91 -

4	RESULTADOS .....	- 97 -
4.1	Caracterización estadística de la población de control.....	- 98 -
4.1.1	Descripción estadística de la muestra de control. ....	- 99 -
4.1.2	Análisis de la normalidad estadística de las distribuciones. ....	- 107 -
4.1.3	Inferencia estadística de los valores a la población. ....	- 112 -
4.1.4	Justificación del tamaño muestral para la caracterización de la población..	- 114 -
4.2	Demostración de hipótesis en base a los datos de la muestra de control .....	- 117 -
4.2.1	Hipótesis: El ASN aumenta con la edad .....	- 118 -
4.2.2	Hipótesis: El ASN está correlacionado con los parámetros somáticos. ....	- 131 -
4.2.3	Hipótesis: El ASN decrece de proximal a distal .....	- 142 -
4.2.4	Hipótesis: El DMF es menor en las extremidades superiores que en las inferiores. ....	- 143 -
4.2.5	Hipótesis: El ASN está correlacionado con lateralidad dominante (diestro/zurdo). ....	- 145 -
4.2.6	Hipótesis: Homogeneidad en los nervios periféricos.....	- 147 -
4.2.7	Hipótesis: Los nervios periféricos en canales osteofibrosos tienden a un patrón monofascicular. ....	- 147 -
4.2.8	Presencia de márgenes bien definidos en raíces cervicales y nervios periféricos.....	- 148 -
4.2.9	Presencia de señal vascular y variantes anatómicas vasculares. ....	- 151 -
4.3	Comparación entre los grupos CMT1A y SGB con el grupo de control.....	- 153 -
4.3.1	Comparación de parámetros entre el grupo CMT1A y la población normal -	153 -
4.3.2	Comparación de parámetros entre el grupo SGB y la población normal. ....	- 162 -
4.4	Aplicación del mapa neural para el desarrollo de herramientas diagnósticas. ....	- 172 -
4.4.1	Proceso de desarrollo de una prueba diagnóstica.....	- 173 -
4.4.2	Desarrollo de pruebas diagnósticas basadas en el mapa neural. ....	- 178 -
5	DISCUSIÓN.....	- 189 -
5.1	Comparación de los valores obtenidos en este trabajo con los publicados en la bibliografía previa .....	- 190 -
5.2	Contraste en las referencias de hipótesis verificadas.....	- 199 -
5.2.1	Hipótesis de aumento del ASN con la edad .....	- 199 -
5.2.2	Hipótesis de correlación del ASN con los parámetros somáticos .....	- 203 -
5.2.3	Hipótesis de diferencia del ASN en base al género.....	- 207 -
5.2.4	Hipótesis de disminución del ASN de proximal a distal .....	- 208 -
5.2.5	Hipótesis: el DMF es mayor en las extremidades inferiores que en las superiores.....	- 210 -

5.2.6	Hipótesis de diferencia del ASN en base a la lateralidad dominante (diestro/zurdo) de las personas .....	- 210 -
5.2.7	Hipótesis de homogeneidad fascicular en las raíces nerviosas cervicales y en los nervios periféricos.....	- 212 -
5.2.8	Hipótesis del patrón fascicular en las raíces nerviosas cervicales y en los nervios periféricos de las extremidades .....	- 213 -
5.2.9	Análisis de la presencia de márgenes bien definidos.....	- 216 -
5.2.10	Análisis de la presencia de señal vascular y variantes anatómicas vasculares.....	- 217 -
5.3	Discusión de la comparación entre casos patológicos y la población normal .....	- 221 -
5.3.1	Discusión de la comparación entre casos con patología CMT1A y la población normal.....	- 221 -
5.3.2	Discusión de la comparación entre casos con patología SGB y la población normal.....	- 227 -
5.4	Discusión de las herramientas de diagnóstico en base a los parámetros obtenidos en el mapa neural.....	- 233 -
5.5	Limitaciones .....	- 236 -
6	CONCLUSIONES .....	- 239 -
A3.I	Entrevista de inclusión en el grupo control .....	- 247 -
A3.II	Hoja de información al paciente .....	- 249 -
A3.III	Consentimiento informado.....	- 251 -
A4.I	Estadística descriptiva de la muestra de control. ....	- 253 -
A4.I.1	Descripción estadística de los parámetros de la muestra de control.....	- 253 -
A4.I.2	Graficas de análisis de la normalidad de los parámetros ASN de la muestra.....	- 256 -
A4.I.3	Gráficas de análisis de la normalidad de los parámetros DMF de la muestra.....	- 261 -
A4.II	Correlación estadística del ASN de las raíces y nervios con la edad.....	- 265 -
A4.II.1	Correlación estadística del ASN y la edad en el rango global. ....	- 265 -
A4.II.2	Correlación del ASN y la edad por rangos de edad.....	- 271 -
A4.II.2.1	Comparación por el valor medio del ASN entre tramos edad.....	- 272 -
A4.II.2.2	Tasas de crecimiento del ASN con la edad por rangos edad. ....	- 277 -
A4.III	Comparación entre grupos con patología CMT1A y SGB respecto de grupo de control.....	- 283 -
A4.III.1	Comparación ASN del grupo CMT1A con el grupo de control.....	- 283 -
A4.III.2	Comparación DMF del grupo CMT1A con el grupo de control.....	- 289 -
A4.III.3	Comparación ASN del grupo SGB con el grupo de control.....	- 293 -
A4.III.4	Comparación DMF del grupo SGB con el grupo de control .....	- 299 -
A.4.IV	Adaptación de la regresión logística al diseño de herramientas diagnósticas basadas en el mapa neural.....	- 303 -

A4.IV.1 Regresión logística como herramienta diagnóstica.....	- 304 -
A4.IV.2 Fases del diseño de la herramienta. ....	- 308 -
A4.IV.2.1 Fase de ajuste. ....	- 309 -
A4.IV.2.2 Fase de diagnóstico .....	- 317 -
REFERENCIAS.....	- 319 -



## LISTA DE IMÁGENES

<a href="#"><u>Imagen 1.1</u></a>	<i>Semiología de CMT1A.</i>	48
<a href="#"><u>Imagen 1.2</u></a>	<i>Hallazgos en la biopsia del nervio sural en CMT1A.</i>	49
<a href="#"><u>Imagen 1.3</u></a>	<i>Hallazgos patológicos en el SGB temprano.</i>	60
<a href="#"><u>Imagen 3.1</u></a>	<i>Topografía nerviosa de las mediciones de las raíces nerviosas cervicales.</i>	70
<a href="#"><u>Imagen 3.2</u></a>	<i>Topografía nerviosa de las mediciones de los nervios periféricos en las extremidades superiores</i>	71
<a href="#"><u>Imagen 3.3</u></a>	<i>Topografía nerviosa de las mediciones de los nervios periféricos en las extremidades inferiores.</i>	72
<a href="#"><u>Imagen 3.4</u></a>	<i>Medida de los parámetros ecográficos ASN y DMF</i>	75
<a href="#"><u>Imagen 3.5</u></a>	<i>Medida de los parámetros ecográficos ASN y DMF</i>	75
<a href="#"><u>Imagen 3.6</u></a>	<i>Valoración de la homogeneidad neural</i>	76
<a href="#"><u>Imagen 3.7</u></a>	<i>Valoración de los patrones fasciculares</i>	76
<a href="#"><u>Imagen 3.8</u></a>	<i>Valoración del margen neural</i>	78
<a href="#"><u>Imagen 3.9</u></a>	<i>Valoración de la señal Doppler energía</i>	78
<a href="#"><u>Imagen 5.1</u></a>	<i>Comparación de DMF según el patrón fascicular</i>	211
<a href="#"><u>Imagen 5.2</u></a>	<i>Patrón monofascicular y multifascicular en las raíces nerviosas cervicales</i>	214



## LISTA DE FIGURAS

<a href="#"><u>Figura 3.1:</u></a>	<i>Estructura del libro EXCEL que constituye la base de datos del mapa neural.</i>	89
<a href="#"><u>Figura 3.2:</u></a>	<i>Formulario "Global".</i>	89
<a href="#"><u>Figura 3.3:</u></a>	<i>Formulario "FichaPersonal".</i>	90
<a href="#"><u>Figura 3.4:</u></a>	<i>Formulario "TablaAnálisis".</i>	91
<a href="#"><u>Figura 4.1:</u></a>	<i>Entradas y salidas del procedimiento de inferencia estadística.</i>	98
<a href="#"><u>Figura 4.2:</u></a>	<i>Histogramas de distribución de los parámetros somáticos en la muestra de control.</i>	100
<a href="#"><u>Figura 4.3:</u></a>	<i>Árbol poblacional de Cantabria (Diciembre, 2018).</i>	104
<a href="#"><u>Figura 4.4:</u></a>	<i>Resultados SPSS de aplicar la prueba K-S de normalidad al ASN de C6.</i>	108
<a href="#"><u>Figura 4.5:</u></a>	<i>Diagrama Q-Q de los valores ASN de C6.</i>	109
<a href="#"><u>Figura 4.6:</u></a>	<i>Asimetría y curtosis de los valores ASN de C6 para valorar la normalidad.</i>	110
<a href="#"><u>Figura 4.7:</u></a>	<i>Resultados de la regresión lineal de los valores ASN del nervio C6 con la edad.</i>	119
<a href="#"><u>Figura 4.8:</u></a>	<i>Resultados de la comparación de ASN C6 por rangos de edad.</i>	123
<a href="#"><u>Figura 4.9:</u></a>	<i>Resultados del ajuste de regresión lineal de ASN C6.</i>	124
<a href="#"><u>Figura 4.10:</u></a>	<i>Distribución de los valores de ajuste R2 en la regresión lineal de los valores de ASN de los nervios raíces y periféricos con la edad en el rango [0..19] años.</i>	128
<a href="#"><u>Figura 4.11:</u></a>	<i>DDistribución de los valores de ajuste R2 en la regresión lineal de los valores de ASN de los nervios raíces y periféricos con la edad en el rango [20..80].</i>	129
<a href="#"><u>Figura 4.12:</u></a>	<i>Distribución de los valores de edad de transición entre los rangos de crecimiento y de madurez.</i>	130
<a href="#"><u>Figura 4.13:</u></a>	<i>Resultados análisis de diferencias ASNC6_Dom-ASNC6_Sec por test de Wilcoxon.</i>	145
<a href="#"><u>Figura 4.14:</u></a>	<i>Distribución por género y edad del grupo CMT1A.</i>	154
<a href="#"><u>Figura 4.15:</u></a>	<i>Comparación entre los valores ASN medios de los grupos CMT1A y normal.</i>	156
<a href="#"><u>Figura 4.16:</u></a>	<i>Comparación entre los valores DMF medios de los grupos CMT1A y control.</i>	158
<a href="#"><u>Figura 4.17:</u></a>	<i>Distribución por género y edad del grupo SGB.</i>	163
<a href="#"><u>Figura 4.18:</u></a>	<i>Comparación entre los valores medios grupo SGB y control.</i>	165
<a href="#"><u>Figura 4.19:</u></a>	<i>Comparación entre los valores DMF medios de los grupos SGB y control.</i>	167

<a href="#">Figura 4.20:</a>	<i>Comparación curva ROC de la herramienta diagnostica para SGB.</i>	173
<a href="#">Figura 4.21:</a>	<i>Fases de desarrollo de una prueba diagnóstica utilizando regresión logística.</i>	173
<a href="#">Figura 4.22:</a>	<i>Diagrama ROC como recurso para elegir la probabilidad de diagnóstico.</i>	178
<a href="#">Figura 4.23:</a>	<i>Diagrama ROC de la herramienta y tabla de resultados de elección del umbral <math>p_D</math>.</i>	185
<a href="#">Figura 4.24:</a>	<i>Hoja EXCEL que implementa la herramienta diagnóstica del CMT1A en base a las medidas de <math>ASN_{NT}</math>, <math>ASN_{C6}</math> y la edad.</i>	182
<a href="#">Figura 4.25:</a>	<i>Diagrama ROC de la herramienta y tabla de resultados de elección del umbral <math>p_D</math>.</i>	184
<a href="#">Figura 4.26:</a>	<i>Hoja EXCEL que implementa la herramienta diagnostica del síndrome SGB en base a las medidas de <math>ASN_{C7}</math>, <math>Margen_{C6}</math> y <math>Margen_{C5}</math>.</i>	185
<a href="#">Figura 4.27:</a>	<i>Diagrama ROC de la herramienta y tabla de resultados de elección del umbral <math>p_D</math>.</i>	187
<a href="#">Figura 4.28:</a>	<i>Prueba diagnóstica de CMT1A basada en la comparación del <math>DMF_{NC\_br}</math> con un umbral.</i>	188
<a href="#">Figura A3.I</a>	<i>Entrevista de inclusión en el grupo control</i>	249
<a href="#">Figura A3.II</a>	<i>Hoja de información al paciente</i>	249
<a href="#">Figura A3.III</a>	<i>Consentimiento informado</i>	251
<a href="#">Figura A4.I.1:</a>	<i>Graficas de análisis de la normalidad de los parámetros ASN de la muestra.</i>	256
<a href="#">Figura A4.I.2:</a>	<i>Gráficas de análisis de la normalidad de los parámetros DMF de la muestra.</i>	261
<a href="#">Figura A4.II.1:</a>	<i>Gráficas de correlación estadística del ASN y la edad en el rango global.</i>	266
<a href="#">Figura A4.II.2:</a>	<i>Gráficas de correlación del ASN y la edad por rangos de edad.</i>	271
<a href="#">Figura A4.II.3:</a>	<i>Tasas de crecimiento del ASN de los nervios con la edad por rangos edad.</i>	277
<a href="#">Figura A4.III.1:</a>	<i>Comparación ASN del grupo CMT1A con el grupo de control.</i>	284
<a href="#">Figura A4.III.2:</a>	<i>Comparación DMF del grupo CMT1A con el grupo de control.</i>	289
<a href="#">Figura A4.III.3:</a>	<i>Comparación ASN del grupo SGB con el grupo de control.</i>	294
<a href="#">Figura A4.III.4:</a>	<i>Comparación DMF del grupo SGB con el grupo de control.</i>	299
<a href="#">Figura A4.IV.1:</a>	<i>Curva de diagnóstico en base a un predictor y correspondiente diagrama ROC.</i>	305
<a href="#">Figura A4.IV.2:</a>	<i>Transformación de la probabilidad en la regresión logística.</i>	305
<a href="#">Figura A4.IV.3:</a>	<i>Curva ROC de la prueba de regresión logística y seleccionar el umbral de probabilidad.</i>	307
<a href="#">Figura A4.IV.4:</a>	<i>Fases de desarrollo de una prueba diagnóstica utilizando regresión logística.</i>	308

<a href="#"><u>Figura A4.IV.5:</u></a>	<i>Resultados de cualificación del ajuste del modelo elegido.</i>	314
<a href="#"><u>Figura A4.IV.6:</u></a>	<i>Diagrama ROC de la herramienta y tabla de resultados de elección del umbral <math>p_D</math>.</i>	316
<a href="#"><u>Figura A4.IV.7:</u></a>	<i>Hoja EXCEL de la herramienta diagnóstica de CMT1A en base a ASN NT, ASN C6 y edad.</i>	317



## LISTA DE TABLAS

<a href="#"><u>Tabla 3.1:</u></a>	<i>Tamaño muestral en base a los datos de la bibliografía previa [Cartwright, 2008 (1)]</i>	84
<a href="#"><u>Tabla 3.2:</u></a>	<i>Error relativo en la inferencia de la desviación típica en función del tamaño muestral</i>	85
<a href="#"><u>Tabla 3.3:</u></a>	<i>Tamaño muestral requeridos para un error muestral relativo del 10% en la media y del 20% en la desviación estándar basados en los resultados del grupo de control.</i>	86
<a href="#"><u>Tabla 4.1:</u></a>	<i>Matriz de correlación (<math>R_{\text{Spearman}}</math>) entre los parámetros somáticos.</i>	101
<a href="#"><u>Tabla 4.2:</u></a>	<i>Descripción estadística básica de las medidas ASN (<math>\text{mm}^2</math>) del mapa neural en el grupo de control.</i>	102
<a href="#"><u>Tabla 4.3:</u></a>	<i>Descripción estadística básica de las medidas DMF (mm) del mapa neural en el grupo de control.</i>	102
<a href="#"><u>Tabla 4.4:</u></a>	<i>Distribución de hombres y mujeres por edades en Cantabria.</i>	102
<a href="#"><u>Tabla 4.5:</u></a>	<i>Coefficiente de correlación de Pearson (R) entre las medidas del lado derecho e izquierdo del mapa neural en el grupo de control.</i>	104
<a href="#"><u>Tabla 4.6:</u></a>	<i>Efectos sobre diversas magnitudes estadísticas del nervio C6 al utilizar las cuatro opciones de construir el grupo de trabajo.</i>	104
<a href="#"><u>Tabla 4.7:</u></a>	<i>Valoración de la normalidad del parámetro ASN6 del mapa neural.</i>	110
<a href="#"><u>Tabla 4.8:</u></a>	<i>Valoración de la normalidad en la distribución de los valores de ASN.</i>	111
<a href="#"><u>Tabla 4.9:</u></a>	<i>Valoración de la normalidad en la distribución de los valores de DMF.</i>	111
<a href="#"><u>Tabla 4.10:</u></a>	<i>Valor medio, desviación estándar e intervalo de incertidumbre del ASN inferidos a la población..</i>	112
<a href="#"><u>Tabla 4.11:</u></a>	<i>Valor medio, desviación estándar dispersión e intervalos de incertidumbre del DMF inferidos a la población.</i>	113
<a href="#"><u>Tabla 4.12:</u></a>	<i>Descripción estadística de los parámetros categóricos del mapa neural.</i>	114
<a href="#"><u>Tabla 4.13:</u></a>	<i>Errores relativos del valor medio y de la desviación estándar del ASN.</i>	115
<a href="#"><u>Tabla 4.14:</u></a>	<i>Errores relativos del valor medio y de la desviación estándar del DMF.</i>	115
<a href="#"><u>Tabla 4.15:</u></a>	<i>Correlación del ASN con la edad (rango completo).</i>	120
<a href="#"><u>Tabla 4.16:</u></a>	<i>Error muestral <math>R_6</math> en una regresión lineal en función del tamaño muestral N.</i>	121
<a href="#"><u>Tabla 4.17:</u></a>	<i>Resultados prueba tStudent y Mann-Whitney sobre diferencias de valores medios ASN (por rangos de edades).</i>	126
<a href="#"><u>Tabla 4.18:</u></a>	<i>Comparación de la correlación entre de las ASN con la edad (por rangos de edades) utilizando regresión lineal.</i>	127
<a href="#"><u>Tabla 4.19:</u></a>	<i>Correlación entre Edad, Altura e IMC en el rango de edad de crecimiento.</i>	132
<a href="#"><u>Tabla 4.20:</u></a>	<i>Correlación independiente del ASN con Edad, IMC y Altura en el tramo de edad de crecimiento</i>	132

<a href="#"><u>Tabla 4.21:</u></a>	<i>Resultado de la regresión múltiple de los valores de ASN con la Edad, IMC y Altura para el rango de edad de crecimiento [0..19].</i>	133
<a href="#"><u>Tabla 4.22:</u></a>	<i>Correlación entre Edad, Altura e IMC en el rango de edad madura [20..80].</i>	134
<a href="#"><u>Tabla 4.23:</u></a>	<i>Correlación independiente del ASN respecto de la edad, IMC y altura en el rango de edad de madurez (20 .. 80 años) utilizando regresión lineal.</i>	135
<a href="#"><u>Tabla 4.24:</u></a>	<i>Correlación combinada de la ASN respecto de la edad, IMC y altura en el rango de edad de madurez (20 .. 80 años).</i>	135
<a href="#"><u>Tabla 4.25:</u></a>	<i>Comparación de ajuste de la regresión de ASN de las raíces respecto de la Edad, IMC y Altura de forma independiente y de forma combinada, en el rango de edad de madurez [20 .. 80] años.</i>	136
<a href="#"><u>Tabla 4.26:</u></a>	<i>Comparación de ajuste de la regresión independiente del ASN de los nervios periféricos respecto de la Edad, IMC y Altura de forma independiente y de forma combinada, en el rango de edad de madurez [20 .. 80] años.</i>	137
<a href="#"><u>Tabla 4.27:</u></a>	<i>Resultados tStudent y Mann-Whitney del ASN por el género en el rango global [0 .. 80]</i>	139
<a href="#"><u>Tabla 4.28:</u></a>	<i>Resultados tStudent y Mann-Whitney del ASN por el género en el rango [0 .. 19] años.</i>	140
<a href="#"><u>Tabla 4.29:</u></a>	<i>Resultados tStudent y Mann-Whitney del ASN por el género en el rango [20 .. 80] años.</i>	140
<a href="#"><u>Tabla 4.30:</u></a>	<i>Correlación de los valores de ASN con la altura en el rango [20 .. 80] años.</i>	141
<a href="#"><u>Tabla 4.31:</u></a>	<i>Parejas de nervios periféricos que se comparan como posiciones proximal y distal.</i>	142
<a href="#"><u>Tabla 4.32:</u></a>	<i>Resultados de la comparación ASNproximal vs ASNdistal utilizando pruebas de tStudent y Wilcoxon.</i>	143
<a href="#"><u>Tabla 4.33:</u></a>	<i>Características estadísticas de DMF de los nervios considerados de las extremidades superiores e inferiores.</i>	144
<a href="#"><u>Tabla 4.34:</u></a>	<i>Características estadísticas de DMF de los nervios considerados de las extremidades superiores e inferiores.</i>	144
<a href="#"><u>Tabla 4.35:</u></a>	<i>Comparación del ASN del lado dominante (derecho/diestro - izquierdo/zurdo) frente al no dominante (izquierdo/diestro - derecho/zurdo) para los nervios del mapa neural.</i>	146
<a href="#"><u>Tabla 4.36:</u></a>	<i>Frecuencia de aparición de los diferentes tipos de p&lt;trón fascicular.</i>	148
<a href="#"><u>Tabla 4.37:</u></a>	<i>Proporciones de márgenes bien definidos vs borrosos.</i>	149
<a href="#"><u>Tabla 4.38:</u></a>	<i>Resultados de la correlación entre la presencia de margen borroso en las raíces nerviosas cervicales del mapa neural en varias raíces de un mismo individuo.</i>	150
<a href="#"><u>Tabla 4.39:</u></a>	<i>Proporción de las raíces nerviosas cervicales con márgenes borrosos en función de objetivar márgenes borrosos en otras raíces de la misma persona.</i>	151
<a href="#"><u>Tabla 4.40:</u></a>	<i>Señal Doppler energía intraneural de los nervios periféricos del mapa neural: Ausencia, presencia y variante de vascularización.</i>	152



<a href="#"><u>Tabla 4.41:</u></a>	<i>Descripción estadística de las medidas de ASN del grupo CMT1A y del grupo control.</i>	154
<a href="#"><u>Tabla 4.42:</u></a>	<i>Descripción estadística de las medidas DMF del grupo CMT1A y del grupo normal de contraste.</i>	155
<a href="#"><u>Tabla 4.43:</u></a>	<i>Comparación de los grupos CMT1A y control utilizando las diferencias de las medias del ASN.</i>	156
<a href="#"><u>Tabla 4.44:</u></a>	<i>Segmentos nerviosos estudiados ordenados por el valor normalizado de la diferencia de las medias entre los grupos CMT1A y control.</i>	157
<a href="#"><u>Tabla 4.45:</u></a>	<i>Comparación de los grupos CMT1A y control utilizando las diferencias de las medias del DMF.</i>	158
<a href="#"><u>Tabla 4.46:</u></a>	<i>Segmentos nerviosos estudiados ordenados por el valor normalizado de la diferencia de las medias de DMF entre los grupos CMT1A y control.</i>	159
<a href="#"><u>Tabla 4.47:</u></a>	<i>Comparación de la ocurrencia de patrones fasciculares entre el grupo con el síndrome CMT1A y el grupo control.</i>	160
<a href="#"><u>Tabla 4.48:</u></a>	<i>Correlación de la presencia de márgenes borrosos y CMT1A.</i>	161
<a href="#"><u>Tabla 4.49:</u></a>	<i>Correlación de la presencia de señal vascular entre el grupo con CMT1A y el grupo de control.</i>	162
<a href="#"><u>Tabla 4.50:</u></a>	<i>Descripción estadística de las medidas de ASN del grupo de pacientes con SGB y del grupo de control.</i>	163
<a href="#"><u>Tabla 4.51:</u></a>	<i>Descripción estadística de las medidas DMF del grupo de pacientes con SGB y del grupo de control.</i>	164
<a href="#"><u>Tabla 4.52:</u></a>	<i>Comparación de los grupos SGB y control utilizando las diferencias de las medias del ASN.</i>	165
<a href="#"><u>Tabla 4.53:</u></a>	<i>Lista de raíces y nervios ordenados de mayor a menor por el valor normalizado de las diferencias de las medias de los grupos SGB y control.</i>	166
<a href="#"><u>Tabla 4.54:</u></a>	<i>Comparación de los grupos SGB y control utilizando las diferencias de las medias del DMF.</i>	167
<a href="#"><u>Tabla 4.55:</u></a>	<i>Comparación de la ocurrencia de patrones fasciculares entre el grupo con SGB y el grupo control.</i>	168
<a href="#"><u>Tabla 4.56:</u></a>	<i>Comparación por la presencia de márgenes borrosos en las raíces nerviosas cervicales entre el grupo con SGB y el grupo control.</i>	169
<a href="#"><u>Tabla 4.57:</u></a>	<i>Correlación de la presencia de señal vascular entre el grupo con SGB y el grupo control.</i>	171
<a href="#"><u>Tabla 4.58:</u></a>	<i>Puntuación asignadas por SPSS a las variables ASN del mapa neural para el diagnóstico de CMT1A.</i>	179
<a href="#"><u>Tabla 4.59:</u></a>	<i>Comparación de ajuste en el diagnóstico de CMT1A frente a diferentes grupos de variables.</i>	180
<a href="#"><u>Tabla 4.60:</u></a>	<i>Resultados del ajuste del modelo de diagnóstico de CMT1A en función de ASN.</i>	180
<a href="#"><u>Tabla 4.61:</u></a>	<i>Puntuación asignadas por SPSS a las variables ASN de las raíces nerviosas cervicales para el diagnóstico del SGB.</i>	183
<a href="#"><u>Tabla 4.62:</u></a>	<i>Comparación de ajuste diagnóstico del SGB frente a diferentes grupos de variables.</i>	183
<a href="#"><u>Tabla 4.63:</u></a>	<i>Resumen de resultados del ajuste del modelo de diagnóstico del SGB en función de ASN de C7 y márgenes de C6 y C5.</i>	184

<a href="#"><u>Tabla 4.64:</u></a>	<i>Puntuación asignadas por SPSS a las variables DMF de los nervios periféricos para el diagnóstico de CMT1A.</i>	186
<a href="#"><u>Tabla 4.65:</u></a>	<i>Comparación de ajuste de diagnóstico de CMT1A frente a diferentes grupos de variables.</i>	186
<a href="#"><u>Tabla 4.66:</u></a>	<i>Resumen de resultados del ajuste del modelo de diagnóstico de CMT1A en función de DMF.</i>	186
<a href="#"><u>Tabla 5.1:</u></a>	<i>Resumen de los valores de ASN de las raíces en la bibliografía previa y en este estudio</i>	192
<a href="#"><u>Tabla 5.2:</u></a>	<i>Resumen de los valores de ASN de los nervios periféricos en las extremidades superiores en la bibliografía y en este estudio.</i>	193
<a href="#"><u>Tabla 5.3:</u></a>	<i>Resumen de los valores de ASN de los nervios periféricos en las extremidades inferiores en la bibliografía y en este estudio.</i>	194
<a href="#"><u>Tabla A4.I.1:</u></a>	<i>Descripción estadística de las medidas ASN de la muestra.</i>	254
<a href="#"><u>Tabla A4.I.2:</u></a>	<i>Descripción estadística de las medidas DMF la muestra.</i>	254
<a href="#"><u>Tabla A4.I.3:</u></a>	<i>Descripción estadística de los valores ASN de la muestra.</i>	255
<a href="#"><u>Tabla A4.I.4:</u></a>	<i>Descripción estadística de los valores DMF de la muestra.</i>	255
<a href="#"><u>Tabla A4.II.1:</u></a>	<i>Correlación del ASN y edad para todo el rango de edad.</i>	265
<a href="#"><u>Tabla A4.II.2:</u></a>	<i>Histograma de casos del grupo de control por rangos de edades.</i>	271
<a href="#"><u>Tabla A4.II.3:</u></a>	<i>Estadística básica del ASN de los nervios por subgrupos de edad.</i>	271
<a href="#"><u>Tabla A4.II.4:</u></a>	<i>Comparación de valores medios del ASN de los nervios del mapa neural por rangos de edad.</i>	272
<a href="#"><u>Tabla A4.II.5:</u></a>	<i>Tasas de crecimiento del ASN por rangos de edad..</i>	277
<a href="#"><u>Tabla A4.III.1:</u></a>	<i>Comparación de grupo CMT1A y el grupo de control por las diferencias de las medias del ASN.</i>	283
<a href="#"><u>Tabla A4.III.2:</u></a>	<i>Comparación de grupo CMT1A y el grupo de control por las diferencias de las medias del DMF.</i>	289
<a href="#"><u>Tabla A4.III.3:</u></a>	<i>Comparación de grupo SGB y el grupo de control por las diferencias de las medias del ASN.</i>	293
<a href="#"><u>Tabla A4.III.4:</u></a>	<i>Comparación de grupo SGB y el grupo de control por las diferencias de las medias del DMF.</i>	299
<a href="#"><u>Tabla A4.IV.1:</u></a>	<i>Puntuación de las medidas de ASN del mapa neural para diagnóstico de CMT1A.</i>	311
<a href="#"><u>Tabla A4.IV.2:</u></a>	<i>Comparación de ajuste del diagnostico de CMT1A frente a diferentes grupos de variables.</i>	311
<a href="#"><u>Tabla A4.IV.3:</u></a>	<i>Resumen de resultados del ajuste del modelo de diagnóstico CMT1A en función de valores de ASN.</i>	315

## ABREVIATURAS

AD ⇒	Herencia autosómica dominante
ADC ⇒	Coeficiente de difusión aparente
AMAN ⇒	Neuropatía axonal aguda motora
AMSAN ⇒	Neuropatía axonal aguda sensoriomotora
AR ⇒	Herencia autosómica recesiva
ASN ⇒	Área seccional neural
CIDP ⇒	Polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica
CMT ⇒	Enfermedad de Charcot-Marie-Tooth
CPE ⇒	Nervio ciático poplíteo externo
CPI ⇒	Nervio ciático poplíteo interno
DMF ⇒	Diámetro máximo fascicular
DTI ⇒	Imagen de tensor de difusión
DWI ⇒	Imagen potenciada en difusión
EAR ⇒	Ecografía de alta resolución
EFNS ⇒	Federación Europea de Sociedades Neurológicas
EMG ⇒	Electromiograma
ENG ⇒	Electroneurograma
HNPP ⇒	Neuropatía hereditaria con susceptibilidad a la parálisis por presión
HSMN ⇒	Neuropatía sensitivo-motora hereditaria
K-S ⇒	Kolmogorov-Smirnov
LCR ⇒	Líquido cefalorraquídeo
MADSAM ⇒	Neuropatía sensorial y motora desmielinizante adquirida multifocal
NMM ⇒	Neuropatía motora multifocal
NM ⇒	Nervio mediano
NC ⇒	Nervio cubital
NR ⇒	Nervio radial
NT ⇒	Nervio tibial
PAID ⇒	Polirradiculopatía aguda inflamatoria desmielinizante
PN ⇒	Polineuropatías
RM ⇒	Resonancia Magnética
SGB ⇒	Síndrome de Guillain Barré
SMF ⇒	Síndrome de Miller Fisher
SNC ⇒	Sistema nervioso central
SNP ⇒	Sistema nervioso periférico
TC ⇒	Tomografía computarizada
STC ⇒	Síndrome de túnel carpiano



## RESUMEN

Contar con unos valores de referencia robustos es necesario de cara a utilizar la ecografía de alta resolución (EAR) en el diagnóstico y seguimiento de la patología del Sistema Nervioso Periférico (SNP). El parámetro estudiado principalmente en los estudios previos ha sido el área de sección nerviosa (ASN).

El objetivo principal de este trabajo es proporcionar los valores de referencia, tanto del ASN como de otros parámetros ecográficos que aportan información morfológica (diámetro máximo fascicular (DMF), homogeneidad y patrón fascicular), como funcional (definición del margen neural y presencia de señal vascular intraneural) para la población de Cantabria, y estudiar las correlaciones que puedan existir entre ellos y con variables somáticas de los individuos.

Para ello, se ha reclutado una muestra de 100 individuos sanos, representando de forma homogénea las edades comprendidas en el rango de 2 a 80 años. Se recogieron los parámetros ecográficos en las 14 localizaciones anatómicas propuestas en la técnica que hemos acuñado “mapa neural”, explorando ambos lados de cada individuo. Además, se ha incluido una muestra de 28 casos de pacientes con Charcot-Marie-Tooth tipo 1A (CMT1A), y otra de 28 pacientes con síndrome de Guillain Barré (SGB).

En la sección de resultados se describen los valores más representativos de la población, con sus intervalos de incertidumbre para un nivel del 95%, de los parámetros ecográficos obtenidos mediante EAR en las raíces nerviosas cervicales y nervios periféricos de las extremidades. También se detallan las correlaciones existentes entre ASN y edad, ASN y altura/IMC, ASN y género, ASN y lateralidad dominante del individuo, así como otras relaciones entre parámetros que consideramos interesante comprobar. Esto permite personalizar los valores de referencia de forma más ajustada, en base a las características personales del paciente que se explore.

En una segunda parte, se realiza un estudio comparativo entre la muestra de individuos sanos y cada una de las dos muestras patológicas, comprobando que existen diferencias estadísticamente significativas entre ellas en base a los valores de ASN y DMF. Teniendo en cuenta esto, se ha diseñado una herramienta diagnóstica basada en la técnica de regresión logística para detectar casos de CMT1A y SGB mediante EAR.



## ABSTRACT

High resolution ultrasound (HRUS) can provide important information in the diagnosis and monitoring of peripheral nervous system (PNS) pathology, as long as robust reference values are provided. The main parameter studied in previous studies has been the cross-sectional area (CSA).

The aim of this work is to provide the reference values representing the population of Cantabria, for the CSA and other ultrasound parameters, including those that grant morphological information (maximum fascicular diameter (MFD), homogeneity and fascicular pattern), as well as functional information (definition of the neural margin and presence of intraneural vascular signal). Also, the correlations that may exist between them and with other somatic variables of the individuals will be studied.

A sample of 100 healthy individuals has been recruited, homogeneously representing the ages comprised in the range of 2 to 80 years. The ultrasound parameters were collected studying the 14 anatomical locations proposed, following the technique that we have coined "neural map", exploring both sides of every participant. In addition, a sample of 28 cases of patients with Charcot-Marie-Tooth type 1A (CMT1A), and another of 28 patients with Guillain Barré syndrome (GBS) have been included.

The results section describes the most representative values of the ultrasound parameters obtained by HRUS in the cervical nerve roots and in the peripheral nerves of the extremities, with their uncertainty intervals for a 95% level. The correlations between CSA and age, CSA and height / BMI, CSA and gender, CSA and dominant laterality of the individual are also detailed, as well as other relationships between parameters that were considered to be interesting. This will allow to customize the reference values more closely, based on the personal characteristics of the patient being scanned.

In the second part, a comparative study is carried out between the sample of healthy individuals and each of the two pathological samples, verifying that there are statistically significant differences between them based on the values of CSA and DMF. Bearing this in mind, a diagnostic tool based on a logistic regression technique has been designed to detect cases of CMT1A and GBS using HRUS.





# 1 INTRODUCCIÓN

## 1.1 Planteamiento del problema

Tradicionalmente, el estudio de la patología del nervio periférico se ha basado en tres pilares fundamentales: la historia clínica, la exploración física y los estudios neurofisiológicos (estudios de conducción nerviosa y electromiograma). Esta aproximación es útil para localizar la patología y determinar la severidad de la enfermedad, pero no aporta información morfológica del propio nervio, así como de las estructuras adyacentes.

Antes de la década de 1990, el Sistema Nervioso Periférico (SNP) era poco accesible a las modalidades de imagen debido a la escasa resolución de los equipos. Pero desde que en 1988, Fornage publicó el primer artículo de revisión de hallazgos ecográficos del nervio periférico (2), las técnicas de imagen, fundamentalmente la Ecografía de Alta Resolución (EAR) y la Resonancia Magnética (RM), han irrumpido con fuerza en el diagnóstico de las enfermedades del nervio periférico (3-19). El constante e importante desarrollo tecnológico de los transductores de alta frecuencia y de los software de post- procesamiento, ha permitido la obtención de imágenes y vídeos con una alta resolución de contraste y, por lo tanto, valorar correctamente tanto la sonoanatomía normal como la patológica de estas estructuras (20). Además, debido a la localización superficial de la mayoría de los troncos nerviosos periféricos principales, estos pueden ser estudiados en casi toda su extensión mediante EAR.

La EAR en el estudio del nervio periférico tiene importantes ventajas frente a otras técnicas de imagen: a) exquisita resolución de contraste; b) exploración en tiempo real: no hay limitaciones en el campo de estudio, con posibilidad de maniobras dinámicas y permitiendo una comunicación directa con el paciente; y c) valoración de vascularización in vivo sin contraste. Por ello, la ecografía es una técnica ampliamente aceptada para el estudio de las mononeuropatías, tanto por atrapamiento, traumática, o tumoral.

Recientemente, también se han aplicado las técnicas de imagen al estudio de las polineuropatías (PN), especialmente para aquellas que se acompañan de un aumento del área seccional neural (ASN).

Sin embargo, a pesar de estas ventajas, existen actualmente una serie de limitaciones, que son las que nos han motivado a desarrollar este trabajo.

1. Los valores de referencia del ASN, que es el parámetro cuantitativo más estudiado y utilizado como representante del tamaño neural, son insuficientes y muestran solapamiento entre la variabilidad normal y patológica. Los estudios poblacionales que han estudiado los valores de la normalidad del ASN (tanto de las raíces nerviosas cervicales como de los nervios periféricos en las extremidades en diferentes lugares topográficos de la anatomía humana), son apenas generalizables (1, 21-31), y escasos si consideramos rangos de edades extremas (32-34). Además, existe controversia sobre la influencia que tienen las distintas características somáticas (peso, altura, índice de masa corporal (IMC), género...) sobre el ASN.
2. La mayoría de los estudios de la literatura actual se centran en la descripción de hallazgos patológicos, y tienen un diseño de casos y controles específico, en los que las referencias de la normalidad están sesgadas, buscando adecuarse en sexo y edad al grupo de los casos. En ellos se estudian las aplicaciones diagnósticas del ASN en diversas patologías, con resultados prometedores: diagnosticar diversas PN en función de los valores medidos del ASN (que suelen estar aumentados), como sucede en la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth (CMT) (9, 10, 14) o en el síndrome de Guillain Barré (SGB) (5, 15), diferenciar PNs axonales frente a desmielinizantes (16, 18, 35); diferenciar distintos tipos de PNs desmielinizantes entre sí, como la polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIDP por sus siglas en inglés) vs hereditarias (19); diferenciar entre los distintos subtipos de PNs hereditarias (16); o diferenciar enfermedades de la motoneurona (ej ELA) de la neuropatía motora multifocal (NMM) (36).
3. Otra de las limitaciones actuales es que existe una correlación muy pobre entre los hallazgos morfológicos y los funcionales en la mayor parte de las PNs. Así, a

pesar de la elevada prevalencia de las PN axonales, especialmente la diabética y las asociadas a quimioterapia y antirretrovirales, existen escasos estudios morfológicos sobre las mismas. Es posible que se necesiten incluir otros biomarcadores independientes del calibre del nervio, ya que en estas entidades no es esperable una variación significativa del mismo.

De hecho, más allá del ASN, existen otros parámetros ecográficos parcialmente estudiados en distintas patologías, que ayudan en la caracterización nerviosa mediante EAR, por ejemplo, el tamaño fascicular (aumentado en la CMT, CIDP o PN diabética), la ecogenicidad (alterada en las mononeuropatías), el Doppler o engrosamiento epineural (asociados al grado de “inflamación” en pacientes con lepra), o el estudio dinámico del nervio (útil en los síndromes de atrapamiento).

El objetivo de nuestro trabajo es realizar un estudio reglado de un número amplio de raíces cervicales y nervios periféricos, explorados mediante EAR en distintas topografías, obteniendo múltiples parámetros cuantitativos y cualitativos de cada uno de ellos. Con ello, buscamos:

En primer lugar, suplir la necesidad de repetir el reclutamiento de controles en el futuro estudio de cualquier patología en nuestra Comunidad Autónoma, y poder iniciar los estudios con sólo disponer de cohortes patológicas que correspondan a la patología que se estudia.

En segundo lugar, se busca una descripción suficiente y diversa de la población normal, que proporcione los valores de referencia -no sólo el ASN como parámetro ecográfico principal, sino de todos los parámetros que pueden ser obtenidos mediante ecografía- e información sobre su variabilidad de forma robusta.

En tercer lugar, describir las correlaciones que existen entre esos valores de referencia, y que en base a los cuales se puedan verificar diferentes hipótesis sobre el SNP, que han sido formuladas según lo planteado en la bibliografía previa, o que las relacionan con otras características como la edad y los parámetros somáticos recogidos.

En cuarto lugar, se ha utilizado la cohorte de individuos sanos que aporta nuestro trabajo y que representa la normalidad, junto a dos muestras de pacientes con dos patologías concretas, CMT1A y SGB, que afectan al SNP de distinta manera, y de las que disponemos de un número suficiente de pacientes. A fin de demostrar la utilidad de la

ecografía como herramienta diagnóstica en la patología del SNP, se han comparado los hallazgos en cada uno de los tres grupos, haciendo hincapié en las diferencias por rangos de edad y respecto a otras variables somáticas, y se han valorado cuáles, de entre todos los parámetros ecográficos, son los más rentables para realizar o sugerir el diagnóstico de estas dos patologías.

Para todo ello proponemos el concepto de “mapa neural”, en el que, aplicando los conocimientos ecográficos adquiridos en el estudio de las mononeuropatías, se exploran en un mismo acto el plexo braquial (ecográficamente se explora la rama ventral del nervio espinal, que denominaremos en el resto del trabajo “raíz nerviosa cervical”), los troncos nerviosos principales de los brazos -nervio mediano (NM), nervio cubital (NC), nervio radial (NR)- y de las piernas -ciático poplíteo interno (CPI) y externo (CPE) en el hueco poplíteo, y nervio tibial (NT) y nervio sural en tobillo. Cada uno de ellos se estudian a lo largo de su recorrido accesible a la ecografía, y se valoran no sólo el ASN, sino otros hallazgos morfológicos y “funcionales”:

- Hallazgos morfológicos: tamaño (ASN); fascículos (diámetro del fascículo mayor, DMF); homogeneidad (valorando que todos los fascículos sean homogéneamente hipoeoicos); y patrón fascicular (definiendo si son monofasciculares, oligofasciculares o multifasciculares).
- Hallazgos “funcionales”: definición del margen neural; detección de vascularización intraneural.

En esta memoria, se describe el trabajo partiendo de un análisis del estado actual de la cuestión, en base a las referencias bibliográficas que se han encontrado y que se describe en la *sección 1.2* de este capítulo. El análisis se plantea en tres líneas: a) Conceptos básicos en cuanto a la anatomía y fisiopatología del SNP. b) Técnicas de imagen que posibilitan un estudio morfológico y funcional del SNP. Y c) Referencias relativas al diagnóstico de mononeuropatías y PNs, con especial énfasis al aporte de las herramientas de radiodiagnóstico.

En el *capítulo 2*, se definen de forma concreta las hipótesis de partida y los objetivos que se han abordado en este trabajo.

En el *capítulo 3*, se describe la metodología de trabajo que se ha utilizado y el ámbito al que se aplicado. Se definen la técnica de exploración ecográfica utilizada, y la

tecnología, los recursos, y los procedimientos que se han seguido. Se detalla la sistemática para conseguir un grupo de casos que, por un lado, represente la normalidad en la población diana, y que a su vez garantice la suficiente variabilidad para cubrir los objetivos del trabajo. Por último, se trata el método de organización de los datos que se han obtenido, a fin de facilitar su posterior utilización, y permitir una posible ampliación en el futuro.

En el que *capítulo 4*, se describen los resultados del análisis de toda la información recabada en este trabajo doctoral. Se han abordado en cuatro líneas: a) La descripción cuantitativa y cualitativa de la normalidad de la población diana respecto a todos los parámetros (ecográficos, demográficos y somáticos) recogidos en este trabajo. b) Como prueba de concepto, se plantean un grupo limitado de hipótesis en base a cuestiones no resueltas en la bibliografía previa, o en base a nuestra propia experiencia. c) Se describe la comparación entre dos muestras de casos patológicos (CMT1A y SGB) con la normalidad, representada por nuestra cohorte de individuos sanos, y se aborda de forma sistemática qué parámetros de los recogidos en nuestra técnica de mapa neural permite identificar diferencias significativas. Y d) se propone una estrategia estadística de diagnóstico para la CMT1A y el SGB, basada en la regresión logística. Esto es posible gracias a la amplia descripción general de la normalidad de nuestra cohorte, y a su carácter polifacético con múltiples parámetros recogidos y con correlaciones estudiadas.

En el *capítulo 5* se sigue el guión planteado en el *capítulo 4*, y punto por punto se discuten los resultados obtenidos, hipotetizando las causas que han llevado a ellos, y enmarcándolos en el estado actual del conocimiento, en base a la bibliografía previa. Se contrastan nuestros resultados con los de estudios anteriores, y se discute el porqué de posibles diferencias. Además, se añaden comentarios prácticos de cómo nuestros resultados podrían modificar la interpretación de la ecografía del SNP en nuestra práctica diaria.

Por último, en el apartado de *conclusiones*, se formulan de forma concisa los resultados del trabajo que se han considerado más relevantes, y las tesis o principios que se defienden con él.

## 1.2 Estado de la cuestión

### 1.2.1 Anatomía e histología del SNP

El SNP está formado por los nervios y ganglios nerviosos, y su función es transmitir la información entre el sistema nervioso central (SNC) y las extremidades y órganos. El SNP incluye los nervios craneales y los nervios periféricos. En ocasiones también se incluyen las motoneuronas de la asta anterior que aunque son parte del SNC, funcionalmente forman parte de la unidad motora.

Los nervios son cordones formados por un conjunto de axones, fuera del SNC, envueltos en tejido conectivo. En su trayecto pueden existir ganglios, que son agrupaciones de neuronas, y que pueden ser sensitivos o vegetativos. A su vez los nervios pueden ser espinales (aquellos que nacen de la médula espinal), craneales (los que nacen del tronco del encéfalo) y vegetativos (aquellos que unen el SNC con las estructuras corporales de actividad involuntaria, y que pueden tener un trayecto independiente o incluirse en los nervios espinales y craneales).

En el nervio periférico están los axones de las segundas motoneuronas y de las neuronas sensitivas, y otras células que las rodean y apoyan, conocidas colectivamente como células gliales. Incluyen las células de Schwann, los macrófagos y los fibroblastos, que juegan un papel fundamental en el apoyo y la nutrición de las neuronas. Cada uno de los axones que componen un nervio periférico está envuelto en la vaina neural, formada por las células de Schwann. Los axones no mielinizados están parcialmente cubiertos por las invaginaciones de la membrana celular de Schwann, mientras que los axones mielinizados están envueltos en láminas concéntricas de mielina formadas por la membrana celular de las células de Schwann, compactada en espiral para formar una vaina (37). Cada célula de Schwann envuelve varios axones.

La organización estructural de un nervio es altamente compleja, con una heterogeneidad variable que depende de su ubicación en el cuerpo. Las fibras nerviosas individuales están aisladas entre sí mediante el endoneuro, una capa que consiste en células gliales y colágeno dispuesto longitudinalmente, rodeando la membrana basal de las células de Schwann. El endoneuro agrupa varios axones individuales para formar un fascículo. Cada fascículo de fibras nerviosas está rodeado por el perineuro, una

estructura compuesta de capas concéntricas de fibroblastos que forman la vaina perineural, y sirven principalmente como medio de aislamiento que mejora la conducción de los impulsos nerviosos en los axones, y también como barrera hemato-neural. Además de su función como barrera de permeabilidad, el perineuro proporciona la mayor parte de la fuerza de un nervio a través de su organización en tres capas concéntricas de fibras de colágeno. Múltiples fascículos se agrupan y se rodean de un epineuro circundante para dar lugar a un nervio periférico. El epineuro es la capa más externa del nervio, que sirve para protegerlo de las fuerzas externas y proporcionar elasticidad, y constituye una extensión de la duramadre. Finalmente, el nervio periférico se funde con las estructuras circundantes a través de una capa suelta de tejido areolar protector, o el mesoneuro, que permite el movimiento pasivo del nervio en los planos transversales y longitudinales. Todas estas capas de tejido conectivo descritas separadamente, están en realidad en continuidad.

La estructura de un nervio puede variar en la organización que siguen sus fascículos: nervios monofasciculares, oligofasciculares y multifasciculares. Además, los nervios periféricos presentan una distribución fascicular distinta entre segmentos proximales, donde predomina una distribución “plexiforme”, y los distales, en los que predomina una distribución tipo tubular, en la que la organización somática es más evidente (38, 39).

Hay dos sistemas de vasos sanguíneos distintos pero comunicados (40, 41). La vascularización intrínseca de los nervios periféricos es una intrincada red de vasos que discurre por el endoneuro, el perineuro y el epineuro, mientras que la vascularización extrínseca incluye los vasos sanguíneos que viajan externamente y paralelos a los nervios. En general, cuando una arteria alcanza el epineuro se divide en un ramo proximal y otro distal que progresan a lo largo del nervio, anastomosándose con los ramos proximales y distales de las arterias vecinas, formando cadenas longitudinales. De ellas salen arteriolas que se introducen en el perineuro y se convierten en redes capilares endoneurales (42). Los sistemas de vascularización intrínseca y extrínseca son cruciales para la perfusión de los nervios, y el daño a uno o ambos sistemas vasculares puede provocar lesiones nerviosas.

Los nervios espinales, esto es, los que nacen de la médula espinal, salen de la columna vertebral a través de los forámenes de conjunción. Están compuestos por fibras motoras, sensitivas y vegetativas. Tienen una raíz ventral (anterior o motora) que es la eferente, con las fibras que conducen impulsos nerviosos a las estructuras periféricas del organismo, y una raíz dorsal (posterior o sensitiva) que conduce las fibras aferentes, es decir, con la información desde el organismo a la médula espinal.

Las raíces dorsal y ventral están en el espacio subaracnoideo, cada una envuelta por leptomeninge de forma independiente. Del mismo modo, cada raíz atraviesa un orificio independiente de la duramadre, y a nivel del agujero intervertebral la duramadre forma una cubierta en torno al nervio y se acaba fusionando con el epineuro.

En el agujero intervertebral las dos raíces convergen para formar el nervio espinal propiamente dicho, de naturaleza mixta (motor, sensitivo y vegetativo). Una vez fuera de la columna espinal, el tronco común se divide en una rama dorsal (que inerva músculos paravertebrales, articulaciones de la columna y la piel del dorso del tronco y del cuello) y una rama ventral (que es la que se distribuye por los músculos, articulaciones y piel de las extremidades y región anterolateral del tronco y cuello).

Salvo las ramas ventrales de la región torácica, que se mantienen individuales y forman los nervios intercostales, el resto de las ramas ventrales se unen entre sí formando los plexos cervical (C1 a C4), braquial (C5 a T1), lumbar (T12 a L4), sacro (L4 a S3), pudendo y coccígeo.

Aunque los nervios periféricos pueden estar afectados por distintos procesos fisiopatológicos de enfermedades diferentes (por ejemplo, vasculitis, amiloidosis, neoformación...), las fibras nerviosas exhiben solo dos reacciones básicas a la enfermedad, degeneración axonal o desmielinización segmentaria.

Estas reacciones pueden ocurrir en combinación en algunas neuropatías periféricas; esto generalmente se conoce como degeneración combinada o mixta (43).

- Degeneración axonal: pérdida de axones en el nervio. Puede producirse por degeneración walleriana (el daño del cuerpo neuronal o del axón muy proximal produce la degeneración del axón distal al sitio de la lesión; en las fibras mielinizadas, esto se acompaña de la descomposición secundaria de la mielina alrededor de los axones degenerados) o por degeneración axonal distal (típica



de patología metabólica o tóxica, en la que si el metabolismo neuronal se interrumpe, el axón comienza a degenerarse en su extremo distal, también produciendo por lo general una rotura secundaria de la vaina de mielina en el sitio afectado).

- Desmielinización segmentaria: se mantiene la continuidad del axón, pero la vaina de mielina se descompone en segmentos. Esto da como resultado una marcada desaceleración de la conducción del impulso a lo largo de las fibras nerviosas, detectable en estudios de conducción nerviosa.

Las fibras nerviosas seccionadas pueden regenerarse utilizando como “soporte” la membrana basal de las células de Schwann y el tejido conectivo del endoneuro. Para que surjan brotes desde el extremo proximal seccionado que alcancen el extremo distal degenerado, es necesario que el cuerpo neuronal active el proceso metabólico que permite el crecimiento axonómico, y que las células de Schwann proliferen formando lo que se conoce como el túnel endoneural. La continuidad anatómica de los extremos nerviosos seccionados es fundamental, y en ocasiones requiere de cirugía (neurorrafia si es sutura, o incluso realización de injertos).

### 1.2.2 Métodos de estudio de la patología del SNP

Las enfermedades del SNP se denominan neuropatías periféricas. Son una patología neurológica frecuente, que afecta hasta el 8% de la población. Dada su amplia variabilidad, en muchas ocasiones supone un desafío para el clínico. Incluso en casos en los que se realiza una amplia batería de pruebas complementarias no se logra el diagnóstico etiológico (44).

Los principales signos y síntomas se podrían resumir en debilidad, atrofia muscular, trastornos sensitivos, afectación de los reflejos osteotendinosos y cambios vegetativos.

Las neuropatías periféricas se pueden clasificar de diferentes formas:

1. Por el patrón clínico de afectación, donde debemos diferenciar entre mononeuropatía (afectación de un único nervio, ya sea craneal o periférico), mononeuritis múltiple (afectación de varios nervios de forma asincrónica y asimétrica), PNs (afectación difusa, simétrica y distal de los nervios periféricos),

plexopatías (afectación de los plexos nerviosos, principalmente el braquial y el lumbar), y radiculopatías (afectación de las raíces nerviosas).

2. Por la forma de presentación: aguda, subaguda o crónicas.
3. Por el curso evolutivo: progresivas, regresivas, estables o recurrentes.
4. Por el predominio de fibras afectadas, existiendo neuropatías motoras, sensitivas, autonómicas y mixtas.
5. Según la afectación histopatológica: neuronopatías, axonopatías o mielinopatías.
6. Según su etiología: traumáticas, infecciosas, inmunoalérgicas, hereditarias, tóxicas o relacionadas con enfermedades sistémicas.

El diagnóstico se basa en una buena anamnesis y exploración física que sirven para orientar el estudio con pruebas complementarias: estudios neurofisiológicos, pruebas de imagen, analíticas, test genéticos y biopsia de nervio.

#### **1.2.2.1 Historia clínica y exploración física en la patología del SNP**

El primer paso en el diagnóstico de la patología del SNP es la anamnesis, que habitualmente incluye:

- El síntoma inicial y su progresión. Los principales motivos de consulta de los pacientes con patología del SNP son la debilidad muscular, síntomas sensitivos y el dolor.
- La cronología de los síntomas refiriéndonos al momento de inicio de la clínica y su progresión.
- Antecedentes personales.
- La historia familiar.
- La afectación de otros órganos.

La exploración física es el segundo paso en el diagnóstico de las neuropatías periféricas, y aunque se debe realizar de forma ordenada y sistemática, siempre tiene que estar orientada por la historia clínica.

La exploración del sistema motor debe incluir la inspección muscular, la exploración de la fuerza o balance muscular, del tono muscular y de los reflejos

miotáticos, que debido al hecho de ser monosinápticos y metaméricos nos permiten localizar la lesión en un determinado nivel metamérico.

La exploración de la sensibilidad está sujeta a manifestaciones sensitivas del paciente, y a su forma de expresarlas. Debe realizarse de forma sistemática explorando diferentes partes del cuerpo (cara, y diferentes niveles en el tronco y las extremidades), comparando con el lado contralateral y explorando las 4 modalidades de sensibilidad: superficial (táctil fina, térmica y algésica), y la sensibilidad profunda (sensibilidad vibratoria y propioceptiva).

Por último, se debe incluir la exploración de la marcha.

### 1.2.2.2 Pruebas complementarias

#### *Estudios neurofisiológicos*

Las principales pruebas funcionales para el SNP son el electromiograma (EMG) y el estudio de las velocidades de conducción nerviosa o electroneurograma (ENG). Una de sus principales ventajas frente a la anamnesis o exploración física es la objetividad de los hallazgos y su capacidad para cuantificar las alteraciones (por ejemplo, la amplitud o la velocidad de conducción), siendo especialmente útiles en el control evolutivo de las neuropatías.

Sus principales beneficios diagnósticos son (45):

- Confirmar la existencia de una neuropatía y diferenciarla de otras causas de debilidad como enfermedades de la unión neuromuscular o miopatías.
- Determinar el nivel de la lesión (raíz, plexo o el propio nervio periférico).
- Descripción de la distribución de la lesión (mononeuropatía, mononeuritis múltiple o PN).
- Clasificar las neuropatías periféricas en axonales y desmielinizantes.

El electromiograma permite estudiar la actividad muscular tanto en reposo como durante la contracción. Permite clasificar las alteraciones en dos patrones diferenciados: el patrón miopático (lesión primaria de la fibra muscular) y el patrón neurógeno (alteración muscular secundaria a una denervación por algún tipo de neuropatía) (45, 46).

El electroneurograma es la técnica que nos permite analizar la velocidad de conducción de los nervios periféricos, tanto motores como sensitivos, la cual es directamente proporcional al diámetro de la fibra nerviosa y al grosor de la vaina de mielina. Esta prueba nos permite clasificar las neuropatías en dos patrones lesionales: el patrón desmielinizante (secundario de una lesión primaria o secundaria de la mielina, con disminución de las velocidades y aumento de las latencias), y el patrón axonal (caracterizado por una disminución de la amplitud de los potenciales nerviosos y una conservación de las velocidades y latencias) (45, 46).

### *Pruebas de imagen*

Detalladas en las siguientes secciones.

### *Estudios analíticos y genéticos*

En el estudio de las PNs existe una amplia batería de determinaciones analíticas que nos ayudan a descartar causas secundarias (vitaminas, glucosa, proteinograma, serologías o perfil inmunológico). Algunas neuropatías como el CMT pueden tener leves alteraciones de la creatina-fosfoquinasa. El análisis del líquido cefalorraquídeo (LCR) tiene un papel bastante limitado en el diagnóstico del SGB (disociación albumino-citológica) y en el estudio de neuropatías infecciosas o neoplásicas. Los estudios genéticos se reservan para cuando se sospechan neuropatías hereditarias o con carácter familiar, en las que existe una gran variabilidad genética.

### *Biopsia de nervio*

Actualmente está relegada para aquellos casos en los que no se encuentra un diagnóstico, o como ayuda para diferenciar algunas neuropatías desmielinizantes de las neuropatías vasculíticas, siendo de especial utilidad en el diagnóstico de neuropatías inmunoalérgicas, secundarias a paraproteinemias, CMT (sobre todo CMT1) o enfermedades reumatológicas, ya que en muchas ocasiones ofrecen imágenes histológicas altamente específicas.

### 1.2.3 Principales técnicas de imagen en el estudio del SNP

La anamnesis, exploración física y la evaluación neurofisiológica fueron las únicas herramientas diagnósticas disponibles durante mucho tiempo para el estudio de la patología del SNP. Pero desde hace dos décadas, las técnicas de imagen se han desarrollado hasta hacerse esenciales. Suponen una nueva estrategia, que facilita información morfológica y funcional sobre la estructura interna y fisiopatología de los nervios periféricos, y de las distintas patologías relacionadas con ellos. Son especialmente útiles en patologías en las que la aproximación tradicional no era suficiente, como las PN con patrón de desmielinización atípica o proximal (47), o para distinguir entre sí las formas hereditarias de las adquiridas en las PNs desmielinizantes (48).

Las dos principales técnicas de imagen que revisaremos son la EAR y la RM.

#### 1.2.3.1 Ecografía

La ecografía es una técnica óptima para el estudio del SNP. Sus ventajas incluyen: a) su inocuidad (ya que es una técnica no invasiva, con ausencia de contraindicaciones); b) la posibilidad de realizar el estudio a la cabecera de la cama del paciente (especialmente importante en pacientes con SGB, con movilidad reducida (49)); c) la exploración en tiempo real: no hay limitaciones en el campo de estudio, con posibilidad de maniobras dinámicas y permitiendo una comunicación directa con el paciente; d) excelente resolución de contraste con las sondas de alta frecuencia disponibles actualmente, con una discriminación de contraste de menos 0,1mm, lo que permite diferenciar los fascículos del tejido conectivo; e) la valoración de la vascularización in vivo sin inyección de contraste; y f) la posibilidad de estudiar casi toda la extensión de los nervios periféricos en una única exploración, sobre todo en los brazos, debido al trayecto superficial de estos. Todo esto hace del SNP una de las dianas tisulares más interesantes para el estudio ecográfico.

Durante mucho tiempo se pensó que los nervios normales no se podían ver con ecografía (50). Los primeros estudios ecográficos del SNP en la década de 1980 trataron principalmente sobre patología tumoral (2, 50-53), de los cuales, sólo uno de ellos escrito por Fornage et al., hizo referencia a la apariencia normal de los nervios fuera del

segmento patológico (2). Los describió como estructuras tubulares marcadamente ecogénicas, con ecos lineales internos, paralelos en las exploraciones orientadas longitudinalmente, y como una sección ecogénica de forma ovalada o redonda cuando se estudiaban en sentido transverso, ocasionalmente con ecos punteados internos. Respecto al examen dinámico mediante maniobras de flexión/extensión activa o pasiva de las extremidades, destacaron la inmovilidad del nervio en relación con las estructuras músculo-tendinosas del entorno.

Paralelamente al desarrollo tecnológico de los equipos de ecografía, el estudio ecográfico del SNP ha sido progresivamente más sofisticado, permitiendo la caracterización, no sólo del ASN como parámetro cuantitativo principal que describe el tamaño de los nervios, si no también siendo capaz de aportar datos funcionales, como pueden ser la presencia o no de señal Doppler intraneural, o las características ecográficas del epineuro.

La sonoanatomía de un nervio periférico normal (excluyendo las raíces cervicales) representa fielmente su estructura anatomopatológica. En el plano longitudinal tiene una estructura fascicular con líneas hipoecoicas e hiperecoicas, y en el plano axial son estructuras redondeadas con puntos hipoecoicos en un fondo hiperecogénico, en panal de abeja. Estas estructuras están delimitadas por un anillo hiperecogénico, y en condiciones normales no se observa señal vascular en el interior. Los tubos hipoecoicos corresponden a los fascículos nerviosos, las bandas hiperecogénicas al tejido conectivo y el anillo hiperecogénico periférico al epineuro (2, 20).

Esta apariencia fascicular es característica, pero se reconocen variaciones fisiológicas significativas, existiendo variabilidad intraneural, interneural e interpersonal (16, 23, 24, 32-34, 54-63):

- Variabilidad intraneural: el calibre varía a lo largo del trayecto de un mismo nervio, existe diferente número de fascículos, los nervios pueden mostrar patrón mono/multifascicular. El monofascicular es frecuente en los nervios espinales y en los nervios periféricos a su paso por canales osteofibrosos.

- Variabilidad interneural: diferente calibre, diferente número de fascículos, patrón multi/oligo/monofascicular y diferente proporción fascículos/tejido conectivo.
- Variabilidad interpersonal: sexo, edad, altura, índice de masa corporal.

La información que podemos obtener al realizar un estudio ecográfico en un nervio periférico puede ser dividida en parámetros morfológicos y funcionales:

#### 1.2.3.1.1 Parámetros morfológicos:

##### 1.2.3.1.1.1 Área seccional transversal (ASN).

Es la medida más utilizada. La mayor parte de la literatura se basa en el aumento del ASN como marcador del aumento de volumen del nervio y, por tanto, marcador de enfermedad. Normalmente el ASN es trazada dentro del anillo epineural hiperecoico (20). El ASN es una medida fiable, con un buen acuerdo intra-observador e inter-observador y buena reproducibilidad (4); por lo tanto, es la que se utiliza con mayor frecuencia para cuantificar los cambios en las neuropatías, y para la que se han establecido los valores de referencia para los principales nervios periféricos de las extremidades en varias localizaciones, así como para el plexo braquial (1, 16, 23, 24).

##### 1.2.3.1.1.2 Diámetro fascicular.

Un fascículo nervioso es un pequeño paquete de axones encerrados por una cubierta, el perineuro (64). Los estudios centrados en las medidas del tamaño del fascículo mediante técnicas de imagen de controles sanos y de pacientes con PNs son escasos en la literatura (65-67). Datos preliminares utilizando sondas de 70 MHz describen una visualización adecuada de los fascículos en el estudio del nervio mediano en la muñeca (57), pero estas sondas no son de uso estándar en la rutina diaria.

##### 1.2.3.1.1.3 Homogeneidad.

El nervio periférico normal se ha descrito como homogéneo en cuanto a la hipoecogenicidad intrafascicular, con fascículos bien definidos (20). Estas características pueden modificarse en casos patológicos. De forma más exhaustiva, la homogeneidad fascicular ha sido estudiada en la CIDP. Padua et

al. describieron tres patrones en la afectación: fascículos hipoeoicos y aumentados de tamaño en nervios también engrosados, que predomina en las fases de edema e inflamación de la enfermedad; fascículos hiper e hipoeogénicos de forma heterogénea en nervios aumentados de tamaño; y fascículos hiperecogénicos en nervios de grosor normal, que predomina en las fases crónicas de la enfermedad con predominio del daño axonal (11).

#### 1.2.3.1.1.4 Patrón fascicular:

Un fascículo nervioso, como ya se ha comentado, es un pequeño haz de axones agrupados por una vaina de tejido conectivo, el perineuro (64). Un nervio pequeño puede consistir en un fascículo único, aunque los nervios más grandes generalmente contienen varios fascículos (hasta 35 o más) (68). Un trabajo pionero en el estudio de los patrones fasciculares nerviosos fue el realizado por Sunderland, con sus estudios histológicos en los años 1940 (68). En un nervio normal, el patrón fascicular hace referencia al número de fascículos presentes en un corte transversal del mismo, y se puede describir como monofascicular, oligofascicular o multifascicular. Se ha propuesto que las distintas PNs condicionan distintos patrones fasciculares (64).

#### 1.2.3.1.2 Parámetros funcionales:

##### 1.2.3.1.2.1 Margen.

En los nervios normales se puede distinguir un anillo hiperecogénico lineal que rodea la capa más periférica del conjunto de fascículos que conforman cada nervio. Esta estructura representa teóricamente el epineuro. Ecográficamente se distingue bien, y puede aportar información fisiopatológica: si existe una pérdida de su definición puede indicar edema o inflamación neural (15), o alteración de las estructuras de alrededor. Esta pérdida de su definición puede ir acompañada o no de un engrosamiento intrínseco, como la que se describe en la neuropatía por lepra (69). También puede verse mal definido de forma secundaria a una infiltración tumoral, como la descrita en los tumores de alto grado (70).



#### 1.2.3.1.2.2 Señal Doppler.

Indica el grado de vascularización intraneural. En la bibliografía se describe de forma cualitativa (presente o ausente) o de forma semicuantitativa. En las patologías inflamatorias e infecciosas (como en el CIDP o en la lepra) puede estar aumentado (71) y se ha estudiado su correlación con el grado de actividad de la enfermedad (13, 20, 72). En las patologías tumorales se ha correlacionado con el grado de malignidad (73, 74).

En las mononeuropatías más conocidas, la respuesta morfológica de los nervios varía en función de cuál sea la patogenia/tipo de lesión que sufren (compresión, tracción, sección, inflamación o infiltración). En general, un nervio patológico presenta un aumento en su calibre, y/o una alteración en su patrón fascicular y ecogenicidad. También puede alterarse la definición de los márgenes del epineuro, el diámetro fascicular o la vascularización (20). Más adelante revisamos las características descritas específicas de cada tipo de patología.

Uno de los principales inconvenientes de la ecografía como técnica diagnóstica es ser operador-dependiente, y requerir un nivel relativamente alto de experiencia para realizar una exploración adecuada (75), lo cual podría traducirse en una alta variabilidad en los resultados entre diferentes centros, exploradores, e incluso de forma intraexplorador. No obstante, en la literatura previa se ha demostrado que existe una adecuada fiabilidad diagnóstica y coeficiente de acuerdo intra e interobservador.

Cartwright et al. describieron que la precisión diagnóstica de la ecografía neuromuscular en estudios no ciego era similar a la de estudios ciego, y que la fiabilidad intra- e interexplorador era suficientemente alta (76, 77). En una revisión sobre la neuropatía cubital se enumeran varios artículos previos que obtienen un coeficiente de correlación intraclase adecuado (78-81). Igualmente se ha descrito un buen coeficiente de correlación intraclase ( $\geq 0,86$ ) y un error de medida muy pequeño en un estudio de neuropatía tibial en el túnel del tarso (82), que concluye que una diferencia de 1.8 mm<sup>2</sup> puede interpretarse como significativa en la comparación de medidas entre el lado derecho e izquierdo de un determinado paciente. Estudios de distintas patologías han aportado también coeficiente de correlación intraclase altos. Por ejemplo, un estudio

de pacientes con SGB en el que los estudios ecográficos fueron realizados entre dos radiólogos distintos, el coeficiente de correlación intraclase fue de 0.99 ( $p < 0.001$ ) (15).

### 1.2.3.2 Resonancia magnética

La RM ofrece muchas ventajas, como ser multidimensional, proporcionar múltiples secuencias con distinta información, y tener una buena resolución espacial en los tejidos blandos, con mejor valoración que la EAR de plexos nerviosos o nervios periféricos con situación anatómica profunda, con mal acceso ecográfico (49). Además, es una técnica menos operador-dependiente que la ecografía, y más adecuada para la valoración del estado muscular de forma generalizado, utilizando campos de visualización amplios.

El estudio mediante RM del nervio periférico suele utilizar protocolos con secuencias de alta resolución ponderadas en T1, para el estudio anatómico, y secuencias ponderadas en T2, para la evaluación de los cambios patológicos. Las imágenes se obtienen en planos axiales y longitudinales al trayecto del nervio estudiado (83).

El término neurografía por RM fue usado por primera vez por Howe et al. en 1992 (84, 85). Se basa en optimizar la visualización selectiva de los nervios basándose en sus propiedades magnéticas específicas, combinando técnicas de supresión de la grasa y de difusión, debido a la mayor difusión anisotrópica del nervio en comparación con la del músculo. También basados en la difusión, y en el principio de que las moléculas de agua tienen propiedades de difusión anisotrópicas en los tractos nerviosos (es decir, con una orientación de difusión predominante en el espacio), en comparación con la difusión isotrópica (igual en todas las direcciones) que predomina en los tejidos circundantes, se han aplicado técnicas de tensor de difusión (DTI) y tractografía al estudio del SNP (86, 87). En global, las secuencias neurográficas de RM han permitido adquirir imágenes de alta resolución de los nervios periféricos en cualquier localización anatómica, proporcionando un gran detalle de las características morfológicas y patológicas de estos, lo que es de gran utilidad en el estudio de las neuropatías periféricas (83, 88-91).

La información obtenida de los estudios de RM también se puede dividir en morfológica y funcional. La información morfológica se obtiene tanto de secuencias

potenciadas en T1 y en T2, que permiten suficiente resolución para delimitar los distintos fascículos que componen un nervio periférico, y distinguir el endoneuro, perineuro y epineuro, que a menudo contienen finas láminas de tejido conectivo y grasa (92, 93). Las características morfológicas que se pueden describir por RM, y que se pueden alterar en las distintas patologías, son el ASN (al igual que en la EAR) y la intensidad de señal del nervio en secuencias T2. Se han propuesto referencias internas para valorar estos parámetros morfológicos, como pueden ser otros nervios adyacentes, o incluso el paquete vascular que discurre con el nervio (94). Por ejemplo, para el nervio ciático, si la ratio entre el diámetro del nervio y del vaso es superior a 0,89 puede ser considerado como patológico (95). Cuando un nervio presenta un incremento del ASN o de la intensidad de señal se debe principalmente a un incremento en el agua existente entre los distintos fascículos nerviosos como consecuencia de congestión venosa, edema, isquemia, y en última instancia, a cambios por degeneración walleriana (96).

En cuanto a la información funcional que aporta la RM, de las secuencias DWI y DTI se pueden obtener un gran número de parámetros cuantificables, que reflejan diferentes rasgos de los nervios periféricos (97). El coeficiente de difusión aparente (Apparent Diffusion Coefficient, ADC) cuantifica el grado de libertad de movimiento de las moléculas de agua en el espacio extracelular, que está aumentado en las patologías en las que hay un incremento del agua entre los axones. Por lo tanto, el ADC permite cuantificar el edema intraneural. Estará disminuido en situaciones con disminución del espacio extracelular (fibrosis o proliferación celular) (98). Otros parámetros cuantificables que derivan de los estudios de DTI son la fracción de anisotropía (su disminución representa pérdida de la organización fascicular y, por tanto, daño neural) y la difusividad radial (marcador más específico de alteración de la vaina de mielina, que es la que establece la difusividad de las moléculas de agua en el eje corto o transversal del nervio periférico; aumenta cuando existe daño o pérdida de la calidad de la mielina). No obstante, aunque estos parámetros cuantitativos son prometedores, hasta la fecha son pocos los estudios que establecen los valores de la normalidad y, por tanto, su aplicabilidad clínica es todavía escasa. Además, los valores pueden variar en función del tipo de imán usado, los valores b o el número de direcciones adquiridas (92, 99, 100).

Las principales desventajas de los estudios por RM son: mayor coste, tiempo de exploración más largo, menor disponibilidad, necesidad de que el paciente pueda colaborar, y poco rentables si es necesario explorar varios nervios en distintas localizaciones en un mismo paciente.

#### **1.2.4 Papel de las técnicas de imagen en el estudio del SNP**

Revisamos el papel de cada una de las técnicas de imagen en el estudio de las patologías del SNP, dividiéndolas entre mononeuropatías y PNs, debido a las diferencias fisiopatológicas y de manejo que existen entre ambas entidades.

Las primeras patologías para las que se describieron unos hallazgos ecográficos patológicos determinados fueron los síndromes de atrapamiento y el resto de las mononeuropatías. Posteriormente, ese conocimiento adquirido en el estudio de las mononeuropatías, se ha trasladado y extendido al estudio por ecografía de las PNs.

##### **1.2.4.1 Mononeuropatías**

###### *Atrapamientos*

En 1991, Buchberger et al. fueron los primeros en evaluar la precisión de la ecografía neuromuscular para el diagnóstico de una enfermedad focal del nervio, el síndrome del túnel carpiano (STC) (101). Desde entonces, se han publicado más de 100 artículos sobre el uso de la ecografía neuromuscular para la evaluación de neuropatías por atrapamiento focal.

Si bien a veces se puede identificar un aplanamiento o pinzamiento del nervio, el hallazgo más común y reproducible es el agrandamiento del nervio inmediatamente proximal al sitio de atrapamiento. Este agrandamiento es típicamente fusiforme, y es importante cuantificarlo en el punto de máxima área seccional. Para definir una neuropatía por atrapamiento se han descrito tanto umbrales de valores absolutos para el ASN en el lugar de atrapamiento, como relativos (respecto al ASN en un segmento no afectado del mismo nervio), que varían según la localización y el nervio a estudio (102). La fisiopatología que subyace a las neuropatías por atrapamiento todavía no se conoce bien. Es probable que la combinación entre una mecanosensibilidad de las células de Schwann y fenómenos de isquemia crónica sea parte de la patogénesis (103). El

aumento del ASN puede ser debido a un “bloqueo” axoplásmico, que se ha observado en modelos de atrapamiento y compresión nerviosa crónica (104) y en estudios histológicos en distintas localizaciones nerviosas (105-107). Además, es probable que haya un componente inflamatorio y/o vascular, que contribuya al aumento focal del tamaño neural, ya que si se inyectan corticosteroides localmente se puede revertir en cierto grado el aumento del ASN (108, 109). La irritación por presión crónica del nervio puede causar alteraciones en la microvascularización intraneural, o incluso isquemia debido a la compresión de la vasa nervorum, a la interrupción de la barrera hemato-neural y a la congestión venosa, lo que puede provocar edema epineural y aumento de la presión del líquido endoneural (110).

El aumento del ASN inmediatamente proximal al sitio de atrapamiento es el hallazgo ecográfico más típico, pero se han descrito otros hallazgos: cambios focales en la ecotextura del nervio (se vuelven hipoeoicos), en la forma (aplanamiento y pinzamiento en el sitio de atrapamiento), en el tamaño del fascículo (aumento de uno o de múltiples fascículos dentro del nervio) y en la vascularización (aumento dentro del nervio) (109, 111, 112). También se han descrito cambios en la movilidad del nervio con la exploración dinámica, que suele estar disminuida en el STC y normalmente aumentada por un incremento de la subluxación en la neuropatía cubital en el codo (113, 114).

La ecografía también permite obtener información etiológica secundaria a la causa del atrapamiento nervioso, detectando si existen masas ocupantes de espacio como quistes, tumores, variantes anatómicas musculares, y además puede revelar signos de denervación y atrofia muscular secundarios (115).

También se ha estudiado el papel de la RM en las neuropatías por atrapamiento, en las que se demuestra un aumento de señal T2 en el nervio afectado (91). Se ha descrito que también controles sanos pueden presentar hiperintensidad en nervios, sobre todo en el cubital en un porcentaje no despreciable (116, 117), por lo que se aconseja usar también el criterio del aumento de ASN.

La ecografía puede usarse para monitorizar la progresión de la enfermedad o el efecto del tratamiento en un individuo. En algunos casos se han demostrado cambios, con disminución del ASN del NM, tras cirugía del STC (118, 119).

### *Patología traumática*

La lesión traumática de los nervios periféricos es una causa importante de morbilidad y discapacidad. Hasta que se produce la reinervación, los estudios neurofisiológicos no pueden diferenciar entre lesiones axonotméticas (sección de fibras nerviosas con integridad del endoneuro, lo cual posibilita la regeneración del axón) de una transección nerviosa completa o neurotmesis.

La EAR puede demostrar inflamación axonal en el momento agudo, formación de neuroma en una evolución subaguda-crónica, la discontinuidad parcial o completa en el trayecto del nervio, así como la localización de cabos, lo cual son informaciones valiosas antes de la cirugía. Además, puede ayudar a identificar los cambios postquirúrgicos (120, 121). En la RM, las secuencias potenciadas en T2 muestran hiperintensidad de señal en los segmentos nerviosos lesionados, tanto en el lugar de la lesión como distalmente a ella. En el caso de patología nerviosa aguda puede no evidenciarse cambios de señal en los músculos inervados, pero en una fase subaguda puede identificarse una hiperintensidad de señal T2. Si un músculo permanece denervado de forma crónica, suele existir un reemplazo graso y atrofia (122), hallazgos que también pueden ser objetivados mediante EAR (está descrito que se puede detectar ecográficamente signos de denervación muscular a partir de 2 semanas después de la lesión nerviosa, en la fase subaguda (123)).

### *Patología tumoral*

Los tumores del nervio periférico es un grupo heterogéneo, en su mayoría benignos y frecuentes en la población general. La nomenclatura de los tumores de nervios periféricos es confusa. La mayoría de los autores utilizan un sistema basado en la presencia o ausencia de neoplasia, ya sea benigna o maligna, y el presunto origen celular (de la vaina nerviosa o no). De esta forma, se pueden clasificar en tumores benignos no neoplásicos (neuromas, gangliones, osificaciones heterotópicas, granulomas sarcoideos, lepra, o hamartomas), neoplasias de origen distinto a la vaina nerviosa (tumores desmoides y neurotecomas), neoplasias benignas dependientes de la vaina nerviosa (neurofibromas, schwannomas, perineuriomas, paragangliomas, o hemangioblastomas) y neoplasias malignas (de origen en la vaina nerviosa o no). De todos ellos, los schwannomas son los tumores más frecuentes. Son tumores

encapsulados, formados por células de Schwann, que crecen en posición excéntrica al trayecto del nervio, generalmente incorporado a la cápsula. Por imagen es difícil distinguirlos de los neurofibromas, que también son tumores con origen en la célula de Schwann, pero compuestos además por células perineuriales y fibroblastos, intercalados con fibras nerviosas y matriz mixoide.

Los estudios de imagen son un punto clave en el diagnóstico de esta patología (124). El reconocimiento de la estructura tubular entrante y saliente de la masa, que representa el nervio del que depende, ha demostrado ser la característica de imagen más específica, y debe sugerir el diagnóstico de neoplasia neurogénica. Esta relación suele ser fácil de detectar en lesiones que afectan nervios grandes y profundos, pero a menudo es difícil de evaluar en lesiones superficiales o pequeñas (70, 73, 74, 125-128). Otros signos característicos de lesiones que se originan en el nervio periférico son el casquete polar de grasa, o la identificación de atrofia y signos de denervación territorial (70, 73).

Existen otros signos más específicos de los tumores de la vaina nerviosa: el signo de la “diana”, que consiste en una intensidad de señal baja central con un anillo de alta intensidad de señal periférico en imágenes ponderadas en T2, que corresponde patológicamente al tejido fibroso central y tejido mixoide periférico (73, 74, 100, 125, 126), o el signo “fascicular”, que se manifiesta como múltiples estructuras pequeñas intralesionales en forma de anillo (con mayor intensidad de señal periférica) en imágenes T2 o de densidad protónica, y que se corresponde con los haces fasciculares observados patológicamente en neoplasias neurogénicas, sobre todo en las benignas más diferenciadas (129).

Un crecimiento rápido entre controles, realce heterogéneo de contraste, hemorragia o necrosis intralesional y una ecogenicidad o señal heterogénea sugieren, aunque no confirman, la presencia de un tumor maligno de la vaina nerviosa (los schwannomas benignos también tienden a presentar necrosis, cavitaciones quísticas y calcificaciones intralesionales) (73, 126, 129). Los tumores grandes que exceden los 5 cm, con márgenes mal definidos, con invasión de los planos grasos y con edema peritumoral tienen mayor probabilidad de malignidad (126). El Doppler intralesional

también es una técnica útil en la caracterización de los tumores malignos, que muestran un patrón de hipervascularización anárquica, de tipo sarcoma (73, 74).

#### 1.2.4.2 Polineuropatías

Los distintos tipos de PNs pueden mostrar diferentes anomalías ecográficas. Los cambios morfológicos reflejan las alteraciones anatomopatológicas, y por ello, la variable más utilizada es el ASN. En general, el aumento de tamaño de los nervios se observa con mayor frecuencia en las neuropatías desmielinizantes, tanto hereditarias como adquiridas. Un aumento de tamaño universal es particularmente característico de la enfermedad de CMT1A, pero también se puede observar en la CIDP y en la lepra. Un aumento menos marcado del calibre neural se ha descrito en otras neuropatías desmielinizantes o inflamatorias. Por último, las neuropatías axonales tienen un aumento del ASN nulo o muy leve, con raras excepciones que incluyen algunos pacientes con neuropatía diabética (130, 131).

Se espera que la ecografía tendrá un impacto especialmente significativo en la racionalización del procedimiento diagnóstico del estudio de las PNs, reduciendo potencialmente el número de pruebas realizadas, y enfocando el uso de las costosas terapias inmunomoduladoras (20, 132).

En los próximos apartados se revisan las características ecográficas en las PNs más representativas que se han descrito en la literatura previa, clasificándolas a su vez según su etiología en hereditarias, inflamatorias/inmunoalérgicas, infecciosas, y asociadas a enfermedades sistémicas (45).

##### 1.2.4.2.1 Polineuropatías hereditarias

##### *Enfermedad de Charcot Marie Tooth (CMT)*

La enfermedad de CMT es una neuropatía hereditaria clínica y genéticamente heterogénea, caracterizada por atrofia muscular distal, debilidad y pérdida sensorial con reflejos tendinosos reducidos. Los autores franceses Charcot y Marie, y el inglés Tooth, describieron a finales del siglo XIX una enfermedad denominada “atrofia muscular peroneal”, que hoy conocemos por enfermedad de CMT.



Podemos clasificar las neuropatías hereditarias en tres grandes grupos: las neuropatías motoras hereditarias (dHMN, en sus siglas en inglés), las neuropatías sensitivomotoras hereditarias (HSMN), y las neuropatías sensitivoautonómicas hereditarias (HSAN). La distinción clínica entre estos tres grupos no siempre es fácil dada la existencia, no solo de solapamiento fenotípico, sino del fenómeno de heterogeneidad alélica y de locus, por el que fenotipos idénticos pueden ser originados por diferentes mutaciones en el mismo locus y gen, pero también en genes de diferentes locus cromosómicos (133). Además, diferentes anomalías de un mismo locus o gen pueden dar lugar a fenotipos diferentes (por ejemplo, la duplicación del PMP-22 dará lugar a la neuropatía tipo CMT1, mientras que su delección dará lugar a la neuropatía hereditaria con hipersensibilidad a la presión). Es relativamente frecuente que muchos casos pasen desapercibidos y queden sin diagnosticar, por lo que cuando se confirma un caso, es obligatorio el estudio de los familiares del paciente.

De los tres grupos, la HSMN o CMT es la más común. Su prevalencia varía entre 8 y 41 casos por 100.000 habitantes (concretamente en un estudio llevado en Cantabria determinó una prevalencia de 28/100.000 en dicha región) (134).

De acuerdo con los valores de conducción nerviosa y los hallazgos histológicos, hay formas desmielinizantes y axonales de la CMT. Dyck et al. en la década de los setenta (135) propuso un sistema de clasificación basado en las diferencias clínicas (edad de comienzo, gravedad...), datos neurofisiológicos (tipo axonal o desmielinizante), patrón patológico encontrado en la biopsia (axonal o desmielinizante) y tipo de herencia (autosómico dominante (AD), autosómico recesivo (AR) o ligada al cromosoma X). Hoy en día, se combinan algunas de estas dicotomías (axonal/desmielinizante, dominante/recesivo) con la genética molecular. Aunque no existe consenso unánime, una clasificación clínico-genética actualizada incluye: CMT1 para los fenotipos desmielinizante con herencia AD; CMT2 para las formas axonales con herencia AD o AR (algunos autores sólo incluyen las formas AD, creando el acrónimo AR-CMT2 para las formas axonales con transmisión AR); CMT4 para los síndromes desmielinizantes con herencia AR; y el acrónimo DI-CMT para las formas intermedias con transmisión AD. El acrónimo CMT3, utilizado para describir fenotipos similares a la enfermedad de Dejerine y Sottas, ha desaparecido (133). El subtipo CMT1 es el más frecuente, y concretamente

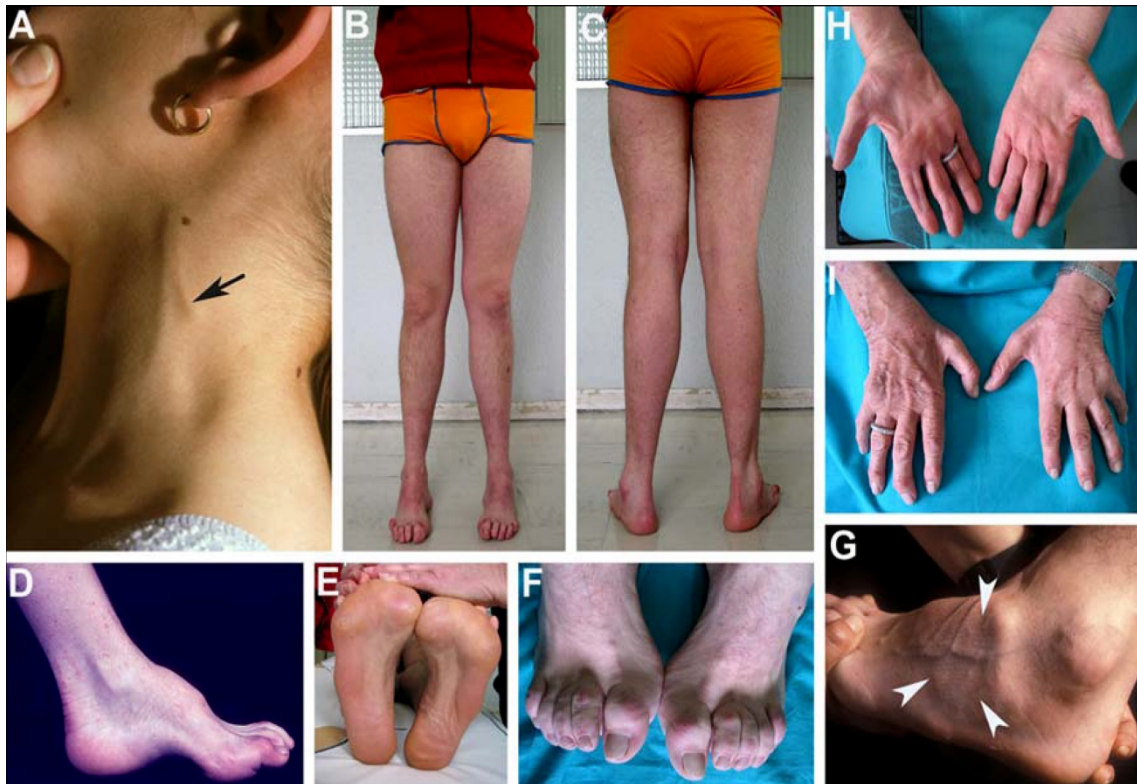
la CMT1A supone el 70-80% de los casos (136). Es el subtipo que hemos incluido en este trabajo de tesis doctoral, por lo que es el que describiremos más en detalle.

Los genes afectados en este espectro de enfermedades, expresan proteínas necesarias para la formación de la mielina o de la estructura axonal de los nervios periféricos. Paradójicamente, a pesar de la aparente simplicidad fenotípica de esta enfermedad, ha resultado ser uno de los síndromes con mayor complejidad genética (137). La CMT1A se origina en su mayoría por una duplicación en el cromosoma 17 que provoca una alteración en la expresión del gen PMP-22 (138, 139).

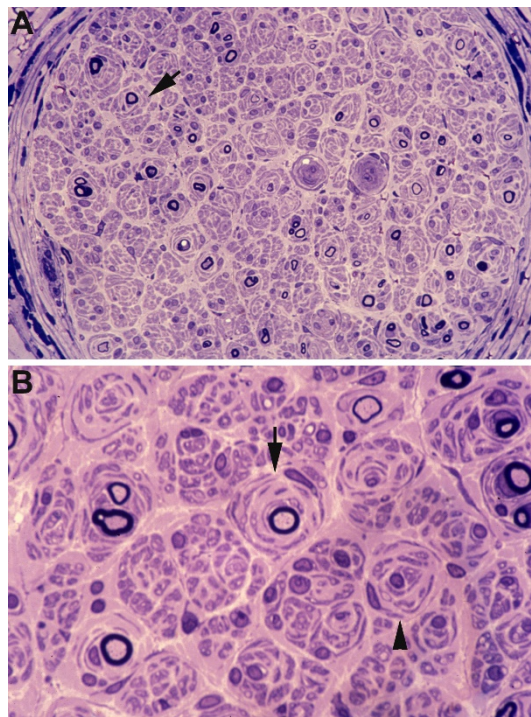
Clínicamente, los pacientes con CMT1A suelen presentar el fenotipo clásico de CMT: debilidad / atrofia distal, pérdida sensorial y pies cavos, con una evolución crónica, simétrica y con afectación sensitivo-motora de predominio en las extremidades inferiores (músculos del pie y peroneos). La mayoría de los pacientes tienen reflejos reducidos o ausentes en brazos y piernas. La edad de aparición es en la primera década en el 75% de los pacientes. La aparición tardía se produce en una minoría de pacientes (140). Existe una gran variedad en su gravedad, desde casos prácticamente asintomáticos que se diagnostican de forma incidental al consultar por otros síntomas (temblor, úlceras plantares, pies cavos...), hasta otros con importante discapacidad debido a la alteración motora. Hallazgos típicos en la exploración son: atrofia muscular, anomalías de la sensibilidad profunda (artrocinética y vibratoria), disminución o abolición de reflejos, marcha en esteppe, fasciculaciones musculares, deformidades articulares (pies cavos o dedos en martillo), temblor y como hallazgo característico, el engrosamiento macroscópico de troncos nerviosos (*imagen 1.1*).

En el electroneurograma se observa una disminución de las velocidades de conducción, tanto motoras como sensitivas, que a diferencia de otras neuropatías desmielinizantes adquiridas como por ejemplo el SGB, ocurren de forma uniforme, sin bloqueos ni fenómenos de dispersión de los potenciales. Los tipos desmielinizantes presentan velocidades de conducción motor en el nervio mediano  $<38$  m/s, y los tipos axonales  $>38$  m/s (141). En la biopsia de nervio, relegada en la actualidad a casos dudosos, el hallazgo típico es la degeneración axonal asociada a formaciones en “bulbos de cebolla”, consecuencia de fenómenos repetitivos de desmielinización y remielinización (142) (*imagen 1.2*).

Las principales diferencias entre el CMT1A y el CMT2, concretamente el CMT2A, son un inicio más tardío, claro predominio motor con velocidades de conducción motora conservadas, menor engrosamiento de los troncos nerviosos (también demostrado ecográficamente (143)) y ausencia de “bulbos de cebolla” en la biopsia.



**Imagen 1.1: Semiología de CMT1A.** (A) Acusado engrosamiento del nervio auricular (flecha) en una paciente de 8 años. (B, C) Atrofia muscular peroneal en un paciente de 17 años con dedos en garra, deformidad en varo posterior, tendones de Aquiles prominentes y adducción bilateral del antepié. Fotos de aproximación de los pies que demuestran pie cavo en visión lateral (D; paciente de 23 años) y en visión plantar (E; paciente 38 años), dedos en garra (F; paciente de 41 años), y atrofia del músculo pedio (G, puntas de flecha; paciente de 16 años). (H, I) Amiotrofia de las manos en una paciente de 75 años. Tomado de Berciano J and Gallardo E, Charcot-Marie-Tooth disease. In: Saba L editor, Imaging in neurodegenerative disorders, Oxford University Press, Oxford, 2015, pp 437-60.



**Imagen 1.2: Hallazgos en la biopsia del nervio sural en CMT1A.** (A) Semifino con imagen panorámica de un fascículo nervioso donde hay una acusada pérdida de fibras mielínicas, insinuándose formaciones en bulbo de cebolla (flecha) (Azul de toluidina; aumento original x100). (B) A más aumento, nótese la presencia de bulbos de cebolla que rodean fibras mielinizadas (flecha) o bulbos sin fibra central (punta de flecha) (Azul de toluidina; aumento original x630). Imagen tomada de la estirpe descrita por Berciano et al, JNNP 2006; 2006; 77: 1169-76.

Los primeros en estudiar ecográficamente los hallazgos en estos pacientes fueron Heinemeyer y Reimers. Examinaron el diámetro del nervio en vez del ASN. Llegaron a la conclusión de que el diámetro del nervio y la ecogenicidad no diferían significativamente entre pacientes con CMT y sujetos sanos, y señalaron que la identificación de los nervios estaba dificultada por el aumento en la ecogenicidad de los músculos adyacentes en pacientes con CMT. En parte, estas conclusiones podían deberse al uso de una sonda lineal de 7,5 MHz, con una resolución limitada (3).

A pesar de estos primeros resultados, actualmente se acepta que el hallazgo morfológico fundamental en el CMT1A es el aumento del calibre neural, con una distribución que afecta de manera uniforme a todos los segmentos de los nervios espinales y periféricos. El aumento del calibre nervioso está descrito como difuso y simétrico, presentando un 80% de los nervios más del doble del tamaño normal (9, 14, 19, 143-145). Este hallazgo es debido a un aumento homogéneo o heterogéneo del diámetro de los fascículos, los cuales son hipoeoicos, existiendo buena delimitación de los márgenes, tanto del fascículo como del propio nervio, y sin aumento de la señal vascular.

Los nervios se agrandan tanto en niños como en adultos con CMT1A. Yiu et al. estudiaron a 29 niños con CMT1A, comparándolos con sujetos control de edad similar y, como en los adultos, encontraron un aumento del ASN en los nervios mediano, cubital, tibial distal y sural, presente desde una edad de 19 meses, que fueron los sujetos más jóvenes incluidos (33). Algunos estudios muestran que en el CMT1A el tamaño del nervio aumenta con la edad en los niños y disminuye con la edad en los adultos. Yiu et al. encontraron una correlación significativa entre el aumento del tamaño de los nervios y la edad en niños con CMT1A en comparación con sujetos de control de edades similares (33). Sin embargo, en adultos con CMT1A, dos estudios encontraron una disminución del tamaño del nervio con la edad en el nervio sural (145) y en la raíz nerviosa C6 (14). Otros estudios no han mostrado una correlación entre el tamaño del nervio y la edad en niños ni en adultos con CMT1 (19, 144).

Existen múltiples estudios ecográficos comparando las características ecográficas de los distintos tipos de CMT entre sí. En la CMT1B se ha demostrado aumento del ASN de los nervios periféricos en los brazos y las piernas, pero en general

con incrementos menores que los descritos en la CMT1A (14, 144, 146, 147). De manera similar, se ha descrito un leve aumento de tamaño de los nervios explorados en 3 pacientes con CMT1C (LITAF/SIMPLE) (148). Los nervios son de mayor tamaño en pacientes con CMT1A que en pacientes con CMTX o CMT2 (10, 149). Dos estudios han descrito que el tamaño del NM en el CMTX es similar al de los sujetos de control, mientras que en CMT2 los nervios son ligeramente mayores que en los sujetos de control, aunque en menor grado que lo descrito en el CMT1A (10, 149). Otro estudio describió un aumento del tamaño de los nervio tibial y peroneo en la fosa poplíteica y de las raíces nerviosas cervicales en pacientes con CMTX en comparación con pacientes con CMT2 (146).

Por otro lado, el estudio mediante RM o EAR puede ayudar al diagnóstico de forma indirecta, por medio de la valoración de la atrofia grasa de la musculatura distal de las piernas (150-152).

Se ha demostrado correlación entre los hallazgos ecográficos y los estudios electrofisiológicos, así como con la situación clínica (10, 149), existiendo una correlación negativa entre el ASN y la velocidad de conducción en el segmento nervioso correspondiente. En los pacientes con CMT1A, la disminución en la velocidad de conducción refleja el aspecto funcional de la patología histológica, que es secundaria a una alteración de la mielina. Del mismo modo, esa alteración en la mielina es lo que paralelamente provoca el aumento en el diámetro de los nervios.

### *Neuropatía hereditaria con susceptibilidad a la parálisis por presión (HNPP)*

La HNPP es causada por una delección de PMP22 y las biopsias nerviosas muestran un engrosamiento mielínico focal (tomácula).

El hallazgo ecográfico fundamental es el aumento del calibre neural, pero en menor medida que en el CMT1 (146, 149). Se considera que el agrandamiento de los nervios en múltiples canales osteofibrosos (el nervio mediano en la muñeca o el nervio cubital en el codo) es un hallazgo ecográfico típico, aunque no específico, de la HNPP. A diferencia de la CMT1, el aumento de los nervios en la HNPP no es universal, y generalmente se limita a los sitios comunes de atrapamiento (146). No obstante, Beekman y Visser (153) fueron los primeros en describir un aumento focal y múltiple de los nervios en un paciente con HNPP, no solo en los túneles osteofibrosos, sino también



en otros segmentos no proclives al atrapamiento nervioso, hallazgo que ha sido comprobado en otros estudios (9, 149, 154, 155).

En algunos estudios de pacientes con HNPP se han informado patrones de aumento nervioso uniformes (149, 154, 156). Ginanneschi et al. (156) describieron que no encontraron cambios morfométricos en los segmentos distales del nervio, donde el atrapamiento es improbable, aunque las latencias motoras distales aumentaron. Concretamente, el aumento del nervio tibial en el tobillo es poco frecuente en casos con HNPP (154, 157), incluso cuando los estudios neurofisiológicos en dicho nervio son patológicos (156). En la HNPP, a diferencia del CMT, la correlación entre las anomalías morfológicas identificadas mediante EAR y los estudios neurofisiológicos es inconstante.

#### **1.2.4.2.2 Polineuropatías inflamatorias/inmunoalérgicas**

##### *Polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIDP)*

La CIDP es una PN sensoriomotora crónica inmuno-mediada.

Histopatológicamente, los nervios en pacientes con CIDP demuestran desmielinización y remielinización segmentaria, lo que resulta en la formación de “bulbos de cebolla” y diversos grados de edema intersticial e inflamación endoneural (158).

Las características clínicas de la CIDP incluyen debilidad simétrica progresiva, que afecta más a los músculos proximales que a los distales, deterioro sensorial y reflejos tendinosos profundos disminuidos o ausentes. Existen presentaciones atípicas o variantes, como la neuropatía sensorial y motora desmielinizante adquirida multifocal (MADSAM), la CIDP de predominio sensorial, y formas distales como la neuropatía sensorial desmielinizante adquirida distal (159-161).

Los estudios de conducción nerviosa muestran desmielinización fuera de los sitios comunes de atrapamiento (162). El análisis del LCR muestra un aumento de las proteínas sin pleocitosis. El tratamiento con inmunomoduladores, como esteroides o inmunoglobulina intravenosa, condiciona una mejoría clínica objetiva. No obstante, algunos pacientes no cumplen con estas características (163-165), y el diagnóstico erróneo es frecuente (47, 163).



Los estudios de imagen, en concreto la EAR y la RM, muestran hallazgos patológicos que pueden ayudar en el diagnóstico y manejo de la CIDP (71, 166). Sin embargo, al igual que existe una variabilidad clínica, existe una amplia variabilidad en los hallazgos radiológicos.

El hallazgo fundamental es el aumento del calibre neural, descrito en el 64 al 89% de los pacientes, típicamente con un predominio proximal, en la extremidad superior y en el plexo braquial (11, 16, 18, 19, 62, 66, 71, 144, 166-169). La exploración de estos segmentos proximales en extremidades superiores tiene el rendimiento diagnóstico máximo (18, 168, 170). También se ha descrito una hipertrofia del nervio vago (170, 171). La evaluación ecográfica de los nervios de la extremidad inferior aporta menos información diagnóstica (18). Muchos de estos estudios no incluyen grupos de controles con patologías que serían el principal diagnóstico diferencial (por ejemplo, la polineuropatía relacionada con gammapatía monoclonal o CMT1A), por lo que la sensibilidad y especificidad de las técnicas de imagen para la CIDP frente a trastornos similares son actualmente difíciles de establecer (169).

Si bien el aumento del nervio se identifica con frecuencia, la característica más típica del CIDP es la variabilidad de este aumento del ASN. Esta variabilidad puede darse tanto entre pacientes, como dentro de un mismo paciente, o incluso a lo largo del trayecto de un mismo nervio. Identificar una gran variabilidad inter o intraneural suele apoyar el diagnóstico de CIDP (172), sobre todo si lo comparamos con la uniformidad y universalidad descritas en la CMT.

Otros hallazgos descritos en los pacientes con CIDP además del aumento del ASN, son variaciones en la ecogenicidad y en el tamaño fascicular, así como la pérdida de la definición fascicular (11, 71). Acorde a los hallazgos ecográficos, concretamente el ASN y la ecogenicidad de los nervios, se han establecido 3 patrones de afectación (11). Los nervios de clase 1 se presentan con un aumento del ASN y con fascículos hipoecoicos. Los nervios de clase 2 presentan un aumento del ASN y fascículos hipoecoicos e hiperecoicos de forma mixta. Y los nervios de clase 3 presentan un calibre normal, pero fascículos hiperecoicos anormales, que se distinguen con menos facilidad del tejido conectivo perineural. Estos patrones se han correlacionado con la duración de la enfermedad (la clase 3 se asoció con una mayor duración de la enfermedad) y, aunque

se requiere estudiar mejor la correlación histopatológica, podrían reflejar diferentes etapas fisiopatológicas de la enfermedad. Como la CIDP es un trastorno segmentario crónico, a menudo con un curso recidivante, es esperable que coexistan nervios con las diferentes clases descritas en un mismo paciente (20).

La vascularización nerviosa demostrada con el Doppler también puede estar aumentada en pacientes con CIDP (71). Además, el flujo sanguíneo nervioso se correlaciona con los niveles de proteína en el LCR y con la cantidad de nervios aumentados de tamaño, lo que sugiere que la vascularización nerviosa puede reflejar la actividad de la enfermedad (20).

Los estudios de RM, que son necesarios para la correcta evaluación del plexo lumbosacro y del nervio ciático muy proximal que pueden mostrarse hipertrofiados en esta patología, también reflejan esta hipervascularización, ya que los segmentos afectados suelen mostrar realce de contraste (173-176). Las guías de la Federación Europea de Sociedades Neurológicas (EFNS) y de la Sociedad de Nervios Periféricos (SNP) para el tratamiento de la CIDP recomiendan que la captación de gadolinio o la hipertrofia de las raíces de la cola de caballo, del resto de raíces nerviosas, o de los plexos nerviosos visibles en RM, se consideren evidencia diagnóstica de apoyo (177).

Los estudios de imagen aportan también información útil en el diagnóstico diferencial entre CIDP típica y sus variantes. En la CIDP típica, la distribución de la hipertrofia es simétrica y predominante en las raíces, con un gradiente hacia la normalización en los nervios distales. En la MADSAM, la hipertrofia es generalmente asimétrica y multifocal (17, 178, 179).

A diferencia de lo que sucede en otras PNs, en la CIDP la correlación entre el ASN y los resultados de estudios de neurofisiología, o con la situación clínica, es controvertida (6, 11). Sí se ha descrito, en cambio, una correlación entre el aumento del ASN y la duración de la enfermedad (11, 16).

Dos estudios longitudinales en pacientes con CIDP sugieren el posible papel de la ecografía nerviosa en la evaluación de la respuesta al tratamiento. Un estudio retrospectivo realizado por Zaidman et al. mostró que los pacientes con un calibre nervioso normal o disminuido tuvieron una respuesta favorable al tratamiento, y toleraron reducciones de la medicación, mientras que los pacientes con un calibre

aumentado requirieron dosis de medicamentos continuas o en aumento (180). Otro estudio prospectivo realizado por Kerasnoudis et al. mostró que una disminución en la variabilidad del ASN intraneural se correlacionó con un resultado favorable después del tratamiento (181).

### *Neuropatía motora multifocal (NMM)*

La NMM es una neuropatía rara caracterizada por una debilidad lenta y progresiva de las extremidades, que comúnmente comienza en la extremidad superior distal. La mayoría de los pacientes responden al tratamiento con inmunoglobulina intravenosa.

Los estudios de EAR identifican un aumento focal del nervio en la mayoría de los pacientes con NMM, incluso en las extremidades sin alteraciones en los estudios de neurofisiología (144, 182, 183), por lo que se ha propuesto como un método adecuado para seleccionar pacientes candidatos a tratamiento (132).

Los estudios de RM han demostrado que el 40-50% de los pacientes con NMM muestran hipertrofia asimétrica y anomalías en la intensidad de señal o en la captación de contraste en el plexo braquial, y que estas alteraciones de señal se correlaciona estrechamente con la distribución de la debilidad muscular (184).

### *Síndrome de Guillain Barre (SGB)*

Es una PN inflamatoria inmunomediada que puede presentar características desmielinizantes o axonales. Las primeras descripciones datan de 1916 cuando Guillain, Barré y Strohl describieron un grupo de pacientes con parálisis ascendente y disociación albúmino-citológica en el LCR, que no tenían una compresión medular, sino una lesión del SNP. Posteriormente se acuñó el epónimo de SGB. Aunque inicialmente fue considerado como una única enfermedad, se trata de un síndrome heterogéneo, con múltiples variantes, con diferencias clínicas y fisiopatológicas. Las principales variantes son la polirradiculopatía aguda inflamatoria desmielinizante (PAID), las neuropatías axonales agudas motora y sensoriomotora (AMAN y AMSAN, por sus siglas en inglés, respectivamente), el síndrome de Miller Fisher (SMF) y las menos conocidas variantes sensitivas o disautonómicas puras (185, 186).

El SGB tiene una incidencia aproximada de 1,1-1,8/100.000 habitantes/año. Aunque puede presentarse a cualquier edad, su incidencia aumenta ligeramente con los años. Es moderadamente más frecuente en hombres (1,5:1) y presenta cierta distribución estacional.

Hasta en un 70% de los pacientes presenta un antecedente infeccioso en las 4 semanas previas, siendo los más frecuentes los gastrointestinales, especialmente causados por *Campylobacter jejuni*, y los respiratorios; otros gérmenes implicados son el citomegalovirus, virus de la inmunodeficiencia humana, *Haemophilus influenzae* y *Mycoplasma pneumoniae* (186). También está descrita su asociación a vacunas, cirugías, traumas, neoplasias y trasplante de médula ósea.

El mecanismo patogénico propuesto es una respuesta inmune cruzada, dirigida contra diferentes componentes del nervio periférico (tanto de la mielina como del axón) generada por el antecedente infeccioso, mecanismo conocido como mimetismo molecular (187-190). En el modelo del SGB motor puro o AMAN secundario a la infección por *Campylobacter jejuni*, el mejor conocido, la respuesta inmune se produce mediante anticuerpos contra el lipooligosacárido de la pared bacteriana del *Campylobacter*, cuya estructura es muy similar a la del gangliósido GM1. Esta respuesta inmune produce una activación de la inmunidad humoral y celular, que provocan una desmielinización segmentaria multifocal, con un posible componente inflamatorio, y cierto grado de degeneración axonal secundaria.

Existe una gran controversia en torno a la patogenia del daño axonal, lo cual es importante ya que el pronóstico del SGB depende en gran medida del grado de axonopatía. La patología axonal puede ser primaria o secundaria a la desmielinización inflamatoria. En los modelos animales de la variante desmielinizante, la patología axonal era casi nula en las raíces raquídeas y, por el contrario, muy prominente en troncos más distales, provistos de epi-perineuro (usualmente el nervio ciático) (191). Se ha demostrado que el edema inflamatorio, la primera lesión demostrable y que predomina en los troncos nerviosos proximales (192), condiciona un incremento de la presión endoneural, que compromete el flujo sanguíneo transperineural causando un fallo isquémico de la conducción nerviosa y, eventualmente, degeneración walleriana. En los modelos animales de las variantes axonales se ha demostrado que puede haber lesiones

desmielinizantes (193), lo cual sugiere que la separación entre patología axonal y desmielinizante no es absoluta (185).

La forma clásica del SGB, la PAID, se presenta como una parálisis progresiva, ascendente, simétrica y arrefléxica, que alcanza el cénit en cuatro semanas como máximo. La debilidad se inicia en la parte proximal de las extremidades inferiores, progresando hacia la parte distal, y posteriormente a las extremidades superiores. Si la debilidad continúa ascendiendo, puede incluso producirse una afectación de los nervios craneales. Si excluimos el SMF, la afectación facial predominante es la diplejía facial hasta en un 50% de los casos, y puede llegar a desarrollar una afectación de la musculatura bulbar y respiratoria, precisando de ingreso en UCI hasta en un 25% de los pacientes.

Aunque es un cuadro predominantemente motor, la mayoría de los pacientes presentan alteraciones sensitivas en forma de parestesias en manos y pies (guante y calcetín), que en la exploración se acompañan de alteraciones moderadas en la sensibilidad vibratoria y artrocinética. Otros hallazgos característicos son el dolor interescapular y lumbar irradiado a las piernas hasta en un 85% de los casos, y dolores musculares difusos en el 30%. La disautonomía es también relativamente frecuente y potencialmente grave. Habitualmente se manifiesta en forma de taquicardia, hipertensión arterial lábil, hipotensión ortostática o síndrome de secreción inadecuada de ADH hasta en el 15% de los pacientes.

Respecto a las variables clínicas, las formas axonales AMAN y AMSAN no difieren mucho de la variante clásica, con la salvedad que en la AMAN no existen síntomas sensitivos. Probablemente la más característica de estas variantes sea el SMF, que se caracteriza por la triada de oftalmoplejía, ataxia y arreflexia, aunque pueden existir formas parciales. Más rara es la afectación troncoencefálica y de vías largas, conocida como encefalitis de Bickerstaff. Esta variante se asocia de forma característica a anticuerpos anti-GQ1b que ayudan a su diagnóstico (194).

Otras variantes menos frecuentes son las sensitivas, ya sea en forma de SGB sensitivo puro o de neuropatía atáxica aguda, cuya única alteración es la afectación de la sensibilidad profunda. Por último, la variante menos frecuente es la focal, conocida como parálisis faringo-cérvico-braquial que habitualmente cursa con una debilidad

localizada en los músculos de la región cervical y proximal de las extremidades, pudiendo asociar además debilidad de la musculatura bulbar y de forma característica anticuerpos antigangliósido GT1a.

El diagnóstico del SGB se basa en un cuadro clínico sugestivo (parálisis flácida arreflética precedida de un proceso infeccioso). La importancia del diagnóstico clínico es mayor durante los primeros días de evolución, donde los exámenes de LCR y estudios neurofisiológicos (ENG-EMG) pueden ser normales o inespecíficos.

Respecto al LCR, el hallazgo característico es la disociación albúmino-citológica (aumento de proteínas sin el aumento paralelo de células). Se detecta hasta en el 30-50% de los pacientes en la primera semana, ascendiendo hasta un 75-90% al final de la segunda. Una celularidad mayor a 50 células/ml, o el predominio de polimorfonucleares nos hará sospechar un diagnóstico alternativo.

Las alteraciones neurofisiológicas son de gran importancia para su clasificación (axonal-desmielinizante) y determinación de la topografía, gravedad y pronóstico del cuadro. Y aunque nos ayudan a confirmar el diagnóstico, al igual que las alteraciones del LCR, pueden faltar durante la primera semana o ser insuficientes para un diagnóstico tipológico (195).

Los hallazgos neurofisiológicos más frecuentes son el aumento de latencia de la onda f, confirmando la afectación proximal (raíces y plexos) inicial encontrada en los estudios neuropatológicos. Posteriormente aparecen los hallazgos característicos de la afectación desmielinizante: el aumento de las latencias y disminución de las velocidades de conducción, incluso con la aparición de bloqueos de la conducción, con relativa preservación de la amplitud de los potenciales. Hay que señalar que, dado el carácter parcheado de la inflamación, cuantos más nervios se exploran, mayor probabilidad hay de encontrar alteraciones. La evolución clínica y de los hallazgos del ENG no son paralelas (aunque las alteraciones neurofisiológicas pueden tener valor pronóstico).

Otras pruebas complementarias pueden ayudar al diagnóstico en casos dudosos. Los anticuerpos antigangliósido no son necesarios en la práctica clínica habitual, principalmente por su ausencia en la forma clásica (PAID). Sin embargo, dada la asociación de algunos subtipos de estos anticuerpos por determinadas variantes fenotípicas, pueden servirnos de ayuda. En el caso de SMF se encuentran Ac.

antigangliósido GQ1b hasta en el 90% de los pacientes (196). Las variantes axonales, sobre todo cuando se preceden de infección gastrointestinal, se asocian a los subtipos GD1a y anti-GM1.

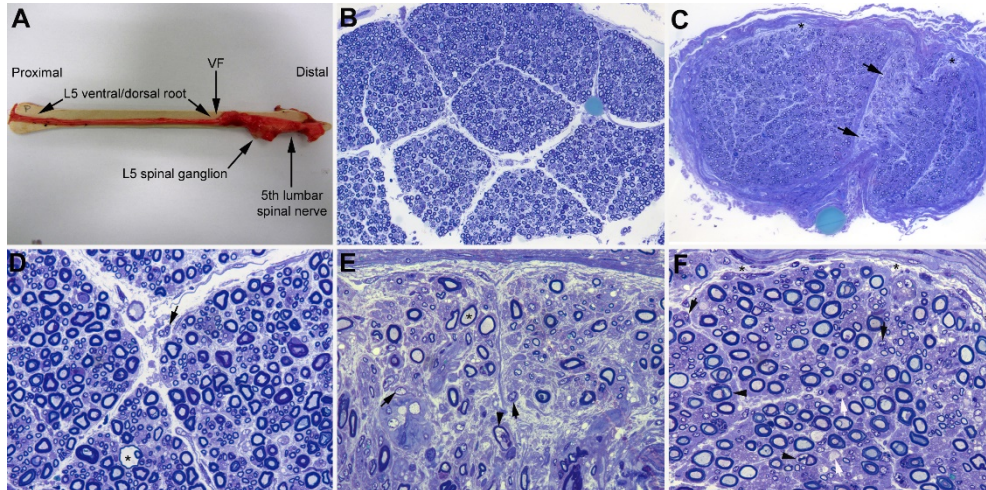
La biopsia de nervio (el nervio sural), puede mostrar focos inflamatorios con predominio de macrófagos, pérdida de fibras nerviosas y fenómenos de remielinización o degeneración axonal. Actualmente se realiza de forma excepcional, principalmente en el diagnóstico diferencial con la neuropatía vasculítica (*imagen 1.3*).

Los tratamientos específicos indicados son las inmunoglobulinas endovenosas y la plasmaféresis. También son importantes las medidas generales y mantenimiento de las funciones vitales, principalmente de aquellos con sintomatología bulbar y disautonomía, que pueden precisar de ingreso en UCI.

El hallazgo radiológico principal es el aumento de los nervios periféricos y / o raíces nerviosas cervicales en el 47-83% de los pacientes en fase inicial del SGB (15, 16). Aunque se ha descrito que los cambios ecográficos pueden estar presentes desde el día 1 a 3 después del inicio de los síntomas (5) y antes de que se detecten anomalías en los estudios de conducción nerviosa (174), estos hallazgos pueden no ser generalizados o fácilmente detectables. El grado de aumento de volumen de los nervios en el SGB es menos pronunciado y frecuente que en la CIDP o en la CMT1A. Un estudio describió un aumento del ASN del NM y NC en 11 de 21 pacientes con SGB de los cuales, 8 era un aumento muy leve (174).

El aumento del ASN en esta patología es predominante en los nervios proximales y en las raíces del nervio espinal (15), pero también se ha descrito en los nervios grandes del brazo y, más raramente, en la pierna, el nervio vago (en pacientes con disregulación autonómica) y, de forma variable, el nervio sural (5, 16, 144, 197, 198). En el estudio comparativo entre formas desmielinizantes y axonales, escrito por Mori et al., describieron que las formas desmielinizantes afectan a las raíces cervicales y los nervios en segmentos proximales de los nervios, mientras que en formas axonales se produjeron aumentos del ASN principalmente en los antebrazos (198). Sin embargo, el aumento de las raíces cervicales también se ha descrito en pacientes con SMF y AMAN (183, 199, 200).





**Imagen 1.3: Hallazgos patológicos en el SGB temprano.** Se trata de una paciente de PAID fallecida al noveno día de curso clínico. (A) Aspecto macroscópico tras la disección de las raíces L5, ganglio raquídeo y nervio espinal del lado derecho. Mientras que las raíces preforaminales tienen una apariencia normal, nótese el acusado engrosamiento de los nervios a partir del foramen vertebral (VF). (B) Sección transversa semifina de la raíz ventral L5 derecha, obtenida a 1 cm por encima del VF, que demuestra una preservación de las fibras mielinizadas (Azul de toluidina; aumento original x100). (C) Sección transversa semifina del ramo ventral del quinto nervio espinal obtenida a su salida del VF, en la que se observa edema endoneurial difuso, más aparente en las áreas adyacentes al septo (flecha) y subperineurales (asteriscos); tal edema produce un fenómeno de espaciamento de las fibras mielinizadas, que da un falso aspecto de densidad reducida (Azul de toluidina; aumento original x65). (D) A mayor aumento, en la raíz L5 ventral la densidad de fibras mielinizadas está preservada con la ocasional presencia de células inflamatorias mononucleares (flecha) y de fibras con vacuolización de la mielina (asterisco) (Azul de toluidina; aumento original x400). (E) Detalle a mayor aumento del área subseptal indicada con flecha en C, en la que hay abundante edema inflamatorio con numerosas células mononucleares (flechas), fibras con mielina inapropiadamente fina (asterisco), y fibras con disolución vacuolar de la mielina (punta de flecha) (Azul de toluidina; aumento original, x630). (F) Sección transversa semifina de un fascículo del nervio ciático donde se observan axones desmielinizados (flechas blancas), fibras con mielina vacuolizada (puntas de flecha), y discreto edema endoneurial más acusado en áreas subperineurales (asteriscos) con presencia de células mononucleares (flechas negras) (Azul de toluidina; aumento original x630). Adaptado de Gallardo et al, Clin Neurophysiol 2015; 126: 810-9, y Berciano J Neurol 2020 (DOI 10.1007/s00415-020-10034-y) (A) Semifino con imagen panorámica de un fascículo nervioso donde hay una acusada pérdida de fibras mielínicas, insinuándose formaciones en bulbo de cebolla (flecha) (Azul de toluidina; aumento original x100). (B) A más aumento, nótese la presencia de bulbos de cebolla que rodean fibras mielinizadas (flecha) o bulbos sin fibra central (punta de flecha) (Azul de toluidina; aumento original x630). Imagen tomada de la estirpe descrita por Berciano et al, JNNP 2006; 2006; 77: 1169-76.



En los casos tempranos de SGB, los estudios por RM han demostrado realce de las raíces de la cola de caballo (201). En un reciente caso publicado describiendo un paciente con SGB en el contexto de una infección por COVID-19, se expone que en la RM medular realizada se objetivó un engrosamiento asimétrico de las raíces postgangliónicas que inervan los plexos cervical y lumbar (202), lo cual traduce edema de los nervios espinales y ramas ventrales.

Se han descrito alteraciones del patrón fascicular, con un aumento heterogéneo focal del tamaño de los fascículos individuales reportados en un caso (203). También se ha descrito la pérdida de definición de los márgenes de las raíces nerviosas cervicales (15), correlacionándolos con el edema nervioso demostrado en los estudios patológicos correspondientes, que sugirieron que los hallazgos en la ecografía pueden reflejar la patogenia de la enfermedad, y por lo que podría ser un marcador de la actividad de la enfermedad.

El aumento de tamaño de los nervios periféricos en el SGB puede persistir después de la fase aguda y después de la resolución de los síntomas (16, 204, 205), aunque también se ha descrito que el ASN disminuye conforme pasa el tiempo en concordancia con la mejoría clínica y neurofisiológica (203). Grimm et al. reportaron reducciones en el tamaño del nervio en la exploración realizada a los 6 meses siguientes al diagnóstico en 21 pacientes con SGB, concretamente en las raíces cervicales y en el nervio vago, pero no en los nervios de las extremidades (205). De manera similar, Razali et al. demostraron reducciones leves, en su mayoría no significativas, en el tamaño neural en los brazos y las piernas de 17 pacientes con SGB examinados repetidamente durante 12 semanas desde el inicio de los síntomas (197).

La distribución del SGB, con un predominio proximal y de forma segmentaria y multifocal, ha sido descrito en las pruebas de imagen (5, 16, 144, 197, 198), y concuerda con los estudios electroneurofisiológicos y de autopsia: Hasta 10 días después del inicio, las características electrofisiológicas del SGB son la presencia de respuestas tardías patológicas, que apuntan a una patología marcada en los troncos nerviosos proximales (206-211). En un estudio de los hallazgos clínicos, neurofisiológicos y ecográficos en seis pacientes con SGB en fase temprana, y con correlación patológica con autopsia de dos de esos pacientes, se describió que las alteraciones ecográficas estaban presentes en la

mayoría de las raíces cervicales exploradas, pero sólo en el 8,8% de los nervios estudiados en las extremidades. Estas alteraciones consistían en un aumento del ASN y una pérdida en la definición de los márgenes epineurales (15). Y, por último, los estudios detallados de autopsias realizados en los primeros días después del inicio de la clínica han demostrado que los cambios inflamatorios predominan en las raíces nerviosas espinales o incluso en las ramas ventrales de los nervios espinales (212-216). Se ha descrito que la mayor parte de la patología afecta a los nervios espinales. Las lesiones consisten en desmielinización, con edema inflamatorio endoneural y subperineural generalizado que en ocasiones se extiende al perineuro (15). En el estudio patológico realizado por Haymaker y Kernohan (212), el edema en los segmentos más proximales del SNP constituyó la única alteración significativa durante los primeros cuatro días de enfermedad. También se han descrito cambios venulares en los nervios espinales, que asumen configuraciones romboidales, que recuerdan a las vénulas endoteliales altas (217, 218), lo cual podría alterar la permeabilidad vascular que conduce al edema endoneural (219). El efecto compresivo del edema inflamatorio podría implicar un aumento de la presión del líquido endoneural, que supondría un estiramiento del perineuro, comprimiendo la microcirculación transperineural, comprometiendo el flujo sanguíneo y produciendo la posible lesión isquémica (219).

#### **1.2.4.2.3 Polineuropatías infecciosas**

##### *Lepra*

La lepra es la causa infecciosa más común de neuropatía en todo el mundo. Es causada por una infección por *Mycobacterium leprae* y provoca lesiones en la piel y los nervios periféricos. La detección temprana a menudo es difícil, especialmente en el caso de la lepra neurítica primaria, una variante sin lesiones cutáneas.

La EAR puede mejorar el diagnóstico y el manejo de estos pacientes (220), ya que es una técnica superior a la exploración física para identificar el aumento de tamaño de los nervios periféricos (72). Varios estudios han documentado el aumento en tamaño de múltiples nervios, la pérdida del patrón fascicular y el engrosamiento del epineuro en pacientes con lepra (13, 69, 72, 221-223). El agrandamiento de los nervios en la lepra es más común en el nervio cubital, seguido de los nervios mediano y peroneo (69). El

aumento del ASN se produce sobre todo en los lugares comunes de atrapamiento nervioso, en particular el túnel cubital (13, 72, 221, 223). Sin embargo, el aumento del ASN tiende a ser más extenso y menos circunscrito.

Otra de las características ecográficas típica de esta enfermedad es la presencia de una mayor vascularización nerviosa, que está en íntima relación con las reacciones de reversión inmunológicamente mediadas. Por ello, la cantidad de señal Doppler intraneural se puede considerar un marcador de progresión rápida en el daño nervioso y mal pronóstico (13, 72).

Los hallazgos ecográficos pueden guiar en el tratamiento de la enfermedad. Los nervios son más grandes y presentan señal hipervascular en los pacientes con reacciones leprosas (13, 224, 225). La señal hipervascular puede, a su vez, disminuir o resolverse con un tratamiento efectivo, por lo que puede usarse en el seguimiento de la respuesta al tratamiento. Chaduvula et al. realizaron un estudio de cohorte prospectivo con 57 pacientes con lepra, monitorearon la actividad de la enfermedad durante 2 años, y encontraron que la hipervascularización presente en 20 de 36 pacientes con reacciones leprosas activas al inicio del estudio se resolvió en todos menos en un paciente después del tratamiento (225).

#### **1.2.4.2.4 Polineuropatías asociadas a enfermedades sistémicas**

Son un grupo heterogéneo de PNs, siendo la mayoría neuropatías axonales. Las neuropatías axonales es el tipo de PN más frecuente y desconocida, en las que morfológicamente no se espera un aumento significativo del calibre de los nervios afectados. Intuitivamente, se podría esperar que el ASN estuviera reducido en las PNs axonales, debido a la pérdida de fibras mielinizadas. Sin embargo, esto sólo se aprecia de forma moderada en la esclerosis lateral amiotrófica (226-228), y de hecho, el 20% de las PNs axonales cursan con aumento del ASN (144).

En este grupo podríamos encuadrar la neuropatía diabética, urémica, por enfermedad tiroidea, por trastornos hepáticos, por cáncer, nutricionales, metabólicas, sarcoidosis, vasculíticas, por quimioterapia o por otros fármacos... Por su relevancia y significativa frecuencia, únicamente describiremos los hallazgos en detalle de las características por imagen de la PN diabética.

### *Polineuropatía diabética*

La diabetes es la causa más frecuente de neuropatía periférica en Estados Unidos y Europa. Los estudios ecográficos en la neuropatía diabética han demostrado evidencia de aumento de calibre de nervios y fascículos (229-232). La distribución de esta afectación se desconoce por el hecho de que la mayoría de los trabajos están basados en la exploración del NM y NT. Se ha sugerido que el aumento del ASN sea secundario a un engrosamiento de las paredes capilares del endoneuro, y sobre todo, a un mayor contenido de agua debido a la conversión de glucosa en sorbitol en el nervio de pacientes con diabetes (229, 233, 234).

Otros hallazgos ecográficos descritos en esta patología son los siguientes: la disminución global de la ecogenicidad del nervio, una pérdida del patrón fascicular y un engrosamiento fascicular (229-232).

Se ha objetivado una correlación entre los hallazgos ecográficos y los parámetros neurofisiológicos en algunos estudios, pero no en todos. Concretamente, se han identificado relaciones inversas entre el ASN del nervio y la amplitud del potencial de acción muscular compuesta y la velocidad de conducción del nervio motor (231).

Los nervios presentan ASN mayores en aquellos sujetos con diabetes peor controlada, y en aquellos con neuropatía periférica diabética (130, 234-236), por lo que podría ser un marcador de la gravedad de la PN diabética en futuros estudios, aunque hay que tener en cuenta que no en todos los estudios de PN diabética se ha reportado un aumento del ASN (16, 237).

## 2 HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

### 2.1 Hipótesis

1. La EAR ofrece actualmente una alta capacidad diagnóstica para las enfermedades que se manifiestan con cambios morfológicos y funcionales del SNP, aunque para ello debe disponerse de valores de referencia precisos y fiables que correspondan a la población sana.
2. Los valores de referencia de los que se dispone actualmente, a partir de la bibliografía previa, para los parámetros ecográficos del SNP en la población sana, presentan una variabilidad muy amplia, que resulta poco útil como referencia en las exploraciones diagnósticas. La variabilidad en estos valores puede deberse a que corresponden a poblaciones con características antropomórficas diversas, o que han sido obtenidos con herramientas y metodologías diferentes.
3. Además del parámetro más frecuentemente recogido en la exploración ecográfica del SNP, que es el ASN, existen otras características cuantitativas y cualitativas complementarias, que también pueden ser obtenidas actualmente con la EAR, y que potencian su capacidad diagnóstica, ya que habrá diferencias en sus valores o cualidades entre la población de sanos y enfermos. Ejemplos de estos parámetros son el DMF, la homogeneidad y patrón fascicular, la definición o no de los márgenes nerviosos y la presencia o no de vascularización intraneural. Hipotetizamos que para la población sana de referencia:
  - 3.1. La ecogenicidad de los fascículos es homogéneamente hipoecoica.
  - 3.2. El patrón fascicular monofascicular es normal en canales osteofibrosos.
  - 3.3. Pueden existir variantes anatómicas vasculares, especialmente en el CPE.
4. Gran parte de la variabilidad en los valores de referencia de los parámetros que se obtienen por EAR en la población sana, pueden ser justificados por la correlación que presentan respecto a la edad, a características somáticas como peso, altura o IMC, al género, e incluso a la lateralidad dominante (diestro/zurdo) de los individuos. Disponer de la correlación de estas características con los parámetros de referencia va a permitir reducir su intervalo de variación. A este fin, hipotetizamos:

- 4.1. Existen diferencias en función de la edad y el género en los valores que se miden con EAR de las raíces y nervios periféricos (especialmente en el plexo braquial, condicionado por los cambios degenerativos del esqueleto axial).
  - 4.2. Disponer de los valores de referencia en la población sana, estratificados por edad, va a permitir dar mayor utilidad a la EAR de cara al diagnóstico de pacientes con neuropatías adquiridas y hereditarias.
  - 4.3. Las características somáticas IMC, peso y altura influyen en los valores de los parámetros ecográficos que se obtienen, bien de forma directa, o bien de forma indirecta, ya que existen correlaciones entre ellas en la población.
  - 4.4. El ASN disminuirá de proximal a distal en la normalidad. Quedan excluidos los túneles osteofibrosos.
5. Habrá diferencias, en función de la edad y el sexo, en los hallazgos ecográficos de las raíces y nervios periféricos entre individuos sanos y los pacientes con neuropatías hereditarias o adquiridas. Estas diferencias afectarán tanto al ASN como al resto de parámetros ecográficos que se incluyen en el estudio (DMF, homogeneidad y patrón fascicular, definición o no de los márgenes nerviosos y presencia o no de vascularización intraneural).

## 2.2 Objetivos

- Realizar un trabajo sistematizado, que aporte valores de referencia completos y robustos, de los principales parámetros que describen el SNP por EAR, con vistas a caracterizar ecográficamente las raíces nerviosas cervicales y los nervios periféricos principales de las extremidades superiores e inferiores, de la población asistida por nuestro hospital ubicado en Cantabria (España).
- Desarrollar una técnica sistemática de exploración del SNP mediante ecografía, que hemos denominado “mapa neural”, que determina el lugar anatómico de medición de cada segmento nervioso accesible y la información recogida en cada uno de esos segmentos, de forma que la obtención de datos sea reproducible por terceros, y el análisis pueda ser ampliado en estudios futuros.
- Evaluar todos los parámetros ecográficos disponibles en cada segmento nervioso accesible, complementando la información que aporta el ASN (que es el principal valor estudiado en la bibliografía previa) con la de otros parámetros: el DMF, la homogeneidad y el patrón fascicular, la definición de los márgenes y la presencia o no de vascularización intraneural.
- Estudiar la posible relación entre los parámetros morfológicos y funcionales del nervio obtenibles mediante EAR -previamente enumerados- y otras variables somáticas y epidemiológicas de los individuos incluidos en el estudio, como son la edad, el peso, la altura, el IMC, el género o la lateralidad dominante (diestro o zurdo).
- Demostrar la utilidad del “mapa neural” para el diagnóstico de patologías del SNP, basándose en la demostración de diferencias estadísticamente significativas en los parámetros morfológicos y funcionales descritos para la muestra control de individuos sanos, y para dos muestras de enfermos con patologías concretas: CMT1A y el SGB.
- Definir qué parámetros ecográficos son los más rentables de cara a realizar el diagnóstico de las dos patologías incluidas en el trabajo de doctorado: CMT1A y SGB, y así definir una estrategia optimizada para aprovechar la diversidad de los datos morfológicos y funcionales recogidos del SNP.





## 3 MATERIAL Y MÉTODO

### 3.1 Técnica del “Mapa neural”

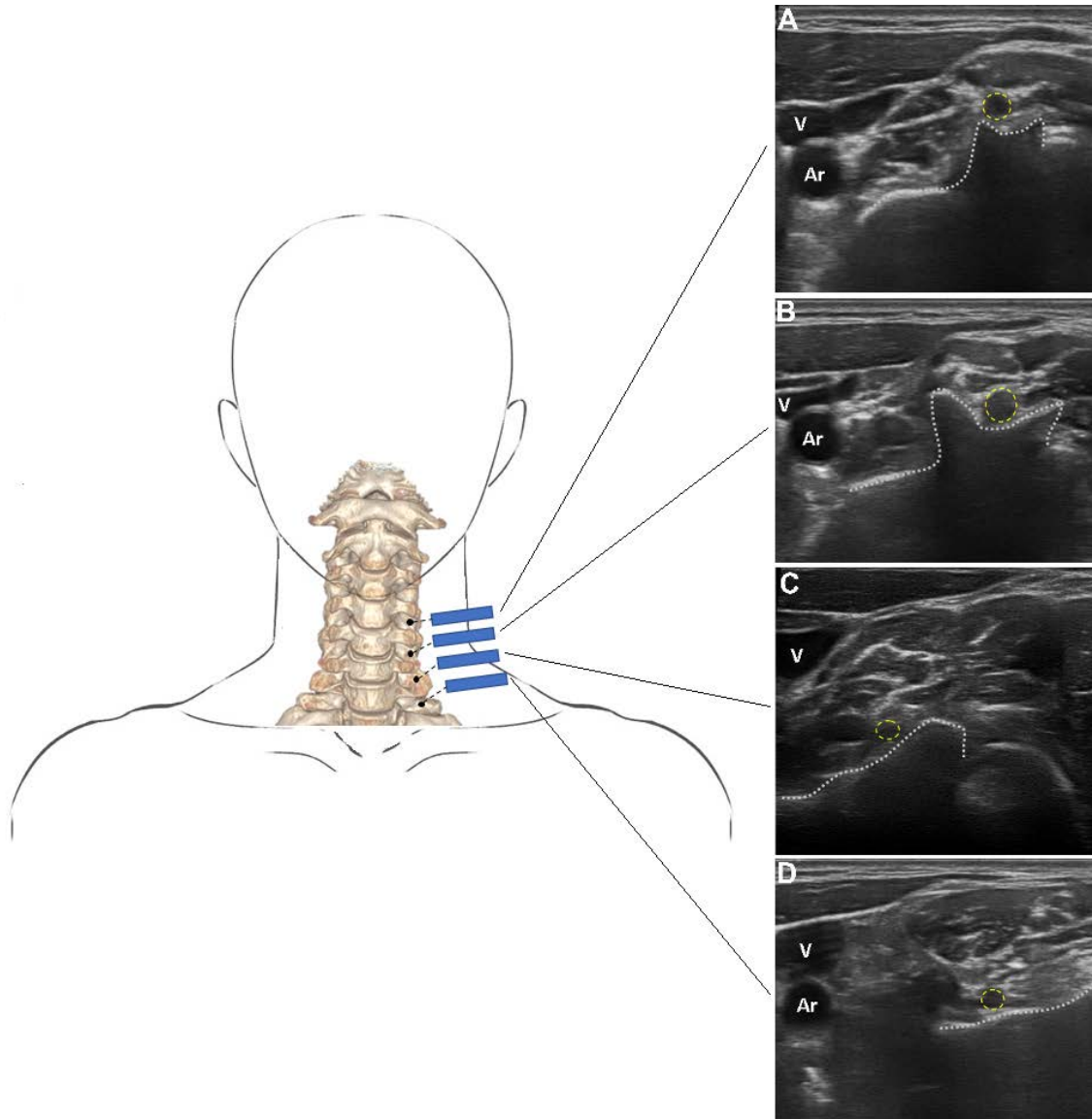
El concepto de MN ya ha sido descrito en el capítulo 1. Introducción.

Para la realización de la exploración se colocó al paciente en decúbito supino de forma confortable, ya que la duración de ésta, contando el operador con apoyo para la recogida de datos, era de aproximadamente 40-45 minutos. Para optimizar la posición del paciente y agilizar la exploración, se comenzaba el estudio del mapa neural en decúbito supino para estudiar las raíces nerviosas cervicales, y el NT en el tobillo. Posteriormente se cambiaba a prono para explorar el CPI y CPE en el hueco poplíteo y el sural en el tobillo. Finalmente sentábamos al paciente enfrente del explorador, con los brazos sobre la camilla, situada entre el explorador y el paciente, para estudiar el NM, NC y NR en las extremidades superiores.

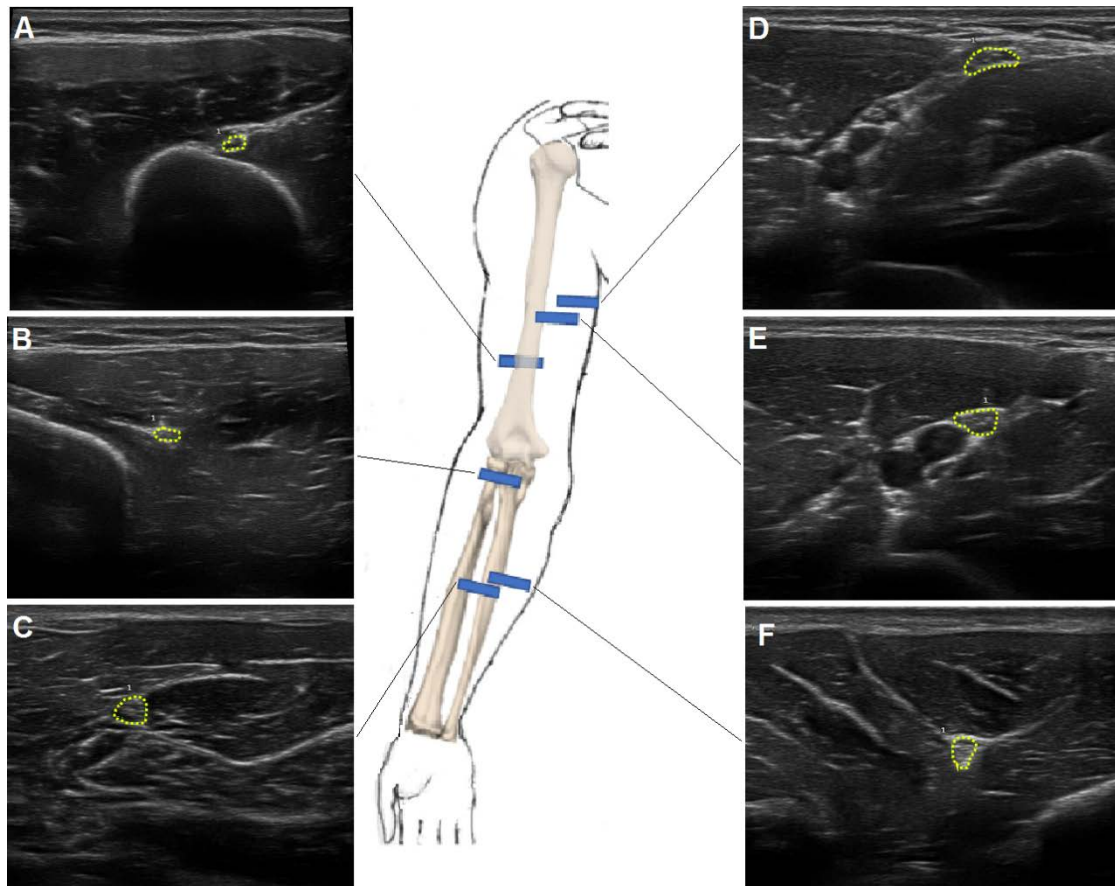
#### 3.1.1 Topografía nerviosa de las mediciones

El estudio ecográfico incluyó un seguimiento desde proximal a distal de las raíces y nervios accesibles por ecografía, tomando medidas del plexo braquial (raíces cervicales de C5 a C8), NM en brazo y antebrazo, NC en brazo y antebrazo, NR en brazo y antebrazo, CPI y CPE en hueco poplíteo, NT en tobillo y sural en tobillo. Las medidas fueron tomadas bilateralmente, e intentando homogeneizar las descritas en los distintos artículos de la literatura previa, como se detalla a continuación y se muestra en *imagen 3.1*, *imagen 3.2* e *imagen 3.3*:

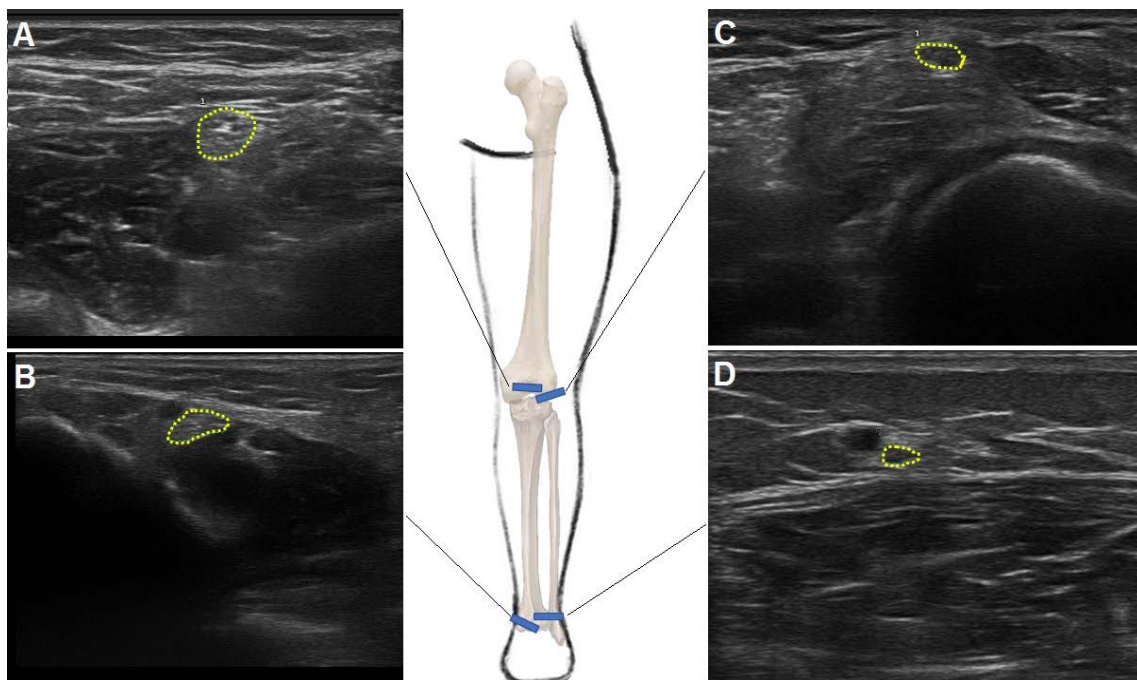
- Plexo braquial. Las referencias anatómicas fueron el tubérculo anterior prominente de la vértebra C6, y el tubérculo anterior ausente de la vértebra C7. Dichas referencias nos permitieron identificar las raíces C6 y C7, y por tanto la C5 y C8 moviéndonos hacia craneal y caudal respectivamente. Las medidas se realizaron donde las raíces salen sobre la apófisis transversa, o inmediatamente distal a ese punto.



**Imagen 3.1: Topografía nerviosa de las mediciones de las raíces nerviosas cervicales.** Con el paciente en decúbito supino, se explora la región laterocervical profunda en el plano axial, localizando en primer lugar el tubérculo anterior prominente de la vértebra C6 (punteado blanco en B), y el tubérculo anterior ausente de la vértebra C7 (punteado blanco en C). Dichas referencias permiten localizar las secciones transversales de las raíces C5 (trazado punteado amarillo en A), C6 (trazado punteado amarillo en B), C7 (trazado punteado amarillo en C) y C8 (trazado punteado amarillo en D).



**Imagen 3.2: Topografía nerviosa de las mediciones de los nervios periféricos en las extremidades superiores.** Imágenes de ecografía en el plano axial a lo largo de la extremidad superior, en las que las ASN se representan con punteado amarillo. (A) Nervio radial en el brazo, en la salida del canal de torsión radial. (B) Nervio radial en la fosa cubital, antes de su bifurcación. (C) Nervio mediano en el tercio medio del antebrazo. (D) Nervio mediano en el tercio medio del brazo. (E) Nervio cubital en el tercio medio del brazo. (F) Nervio cubital en el tercio medio del antebrazo.



**Imagen 3.3: Topografía nerviosa de las mediciones de los nervios periféricos en las extremidades inferiores.** Imágenes de ecografía en el plano axial a lo largo de la extremidad inferior, en las que las ASN se representan con punteado amarillo. (A) Nervio CPI en la fosa poplítea, anterior a la vena poplíteica. (B) Nervio tibial en el tobillo, en localización proximal al maléolo tibial. (C) Nervio CPE en la fosa poplíteica. (D) Nervio sural en la gotera lateral del tobillo, lateral a la vena safena.

- Nervio mediano. Con el sujeto sentado con los brazos sobre una camilla que tenía delante, el codo flexionado 90º o menos, el antebrazo en supinación, el brazo en rotación externa y el hombro flexionado unos 60º. Con esta posición se conseguía una valoración completa de proximal a distal de los nervios mediano y cubital. Se realizaron las siguientes medidas:
  - A nivel del tercio medio del húmero, donde el NM se encuentra anterior a la arteria braquial.
  - A nivel del tercio medio del antebrazo, donde el NM se localiza entre la capa superficial (flexor digitorum superficialis) y profunda (flexor pollicis longus y flexor digitorum profundus) de los músculos flexores en el antebrazo.
- Nervio cubital. Con el sujeto en la misma posición que la descrita en el nervio mediano. Se realizaron las siguientes medidas:
  - En el tercio medio humeral, donde el NC se sitúa en la región braquial posterior, en la que desciende por delante del tríceps, adyacente a la arteria colateral cubital superior.
  - En el antebrazo medio, donde el NC transcurre adyacente a la arteria cubital.
- Nervio radial:
  - En la espiral radial del húmero, en su tercio distal, con el sujeto con el codo flexionado unos 90º y el antebrazo pronado sobre la camilla.
  - En la fosa cubital, con el sujeto con el antebrazo en pronación, previo a la división del NR en sus ramas (nervio radial superficial e interóseo posterior).
- Nervio ciático poplíteo interno. Con el paciente en decúbito prono, a nivel de la fosa poplíteica, inmediatamente después de su división desde el nervio ciático común, donde el nervio se identifica fácilmente en una posición posterior a la vena poplíteica.

- Nervio ciático poplíteo externo. Con el sujeto en decúbito prono, en localización distal a la bifurcación del nervio ciático común, a la altura de la unión miotendinosa del bíceps.
- Nervio tibial. Con el sujeto en decúbito supino, en localización posterior al maléolo tibial, donde el nervio transcurre con la arteria y vena tibial posterior.
- Nervio sural. Con el sujeto en decúbito prono, en localización distal de la pierna, en la gotiera externa del tobillo, lateral al tendón de Aquiles.

### 3.1.2 Parámetros ecográficos recogidos

#### 3.1.2.1 Área seccional del nervio.

El contorno se trazó usando la función “trazador” y siguiendo el reborde del anillo epineural hiperecogénico del nervio correspondiente, como se muestra en la *imagen 3.4* e *imagen 3.5*. El ASN se calculó automáticamente (dado en milímetros cuadrados (mm<sup>2</sup>)).

#### 3.1.2.2 Diámetro fascicular mayor.

La distancia se midió usando la función “medida”, colocando la sonda perpendicular a la posición utilizada para medir el ASN, es decir, siguiendo el eje largo del nervio, como se muestra en la *imagen 3.4* e *imagen 3.5*. El diámetro se calculó en milímetros (mm).

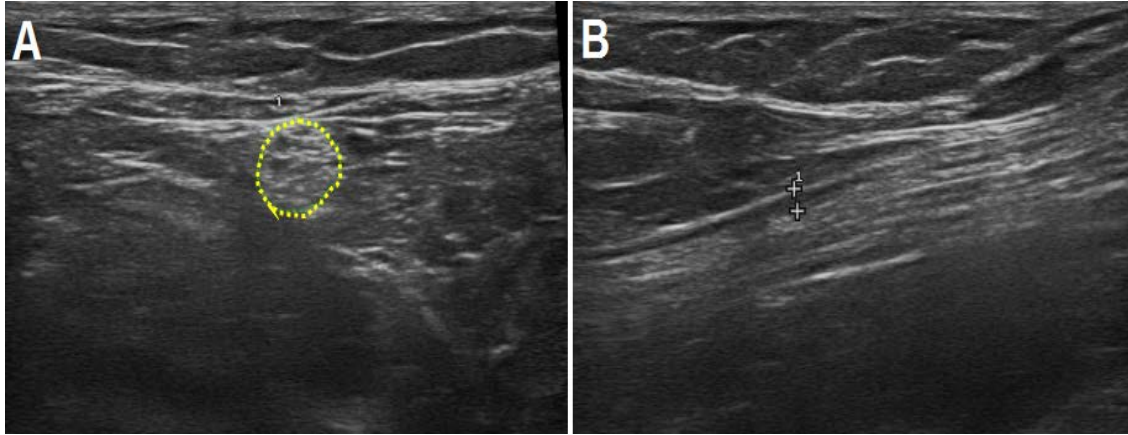
#### 3.1.2.3 Homogeneidad.

Se valoró si los fascículos eran homogéneamente hipoecogénicos, o si existía un aumento de ecogenicidad, como se muestra en la *imagen 3.6*. También se valoró si existía un aumento de tamaño o pérdida de definición de sus márgenes.

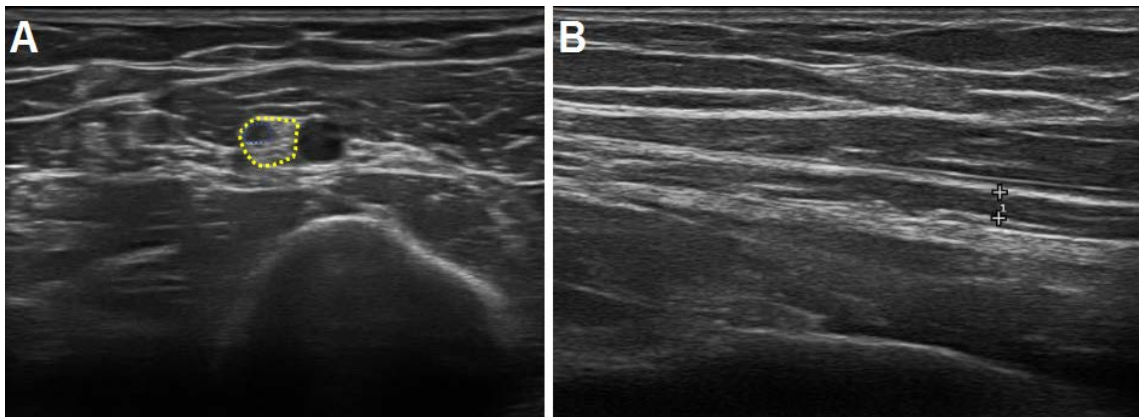
#### 3.1.2.4 Patrón fascicular.

Se evaluó la frecuencia en la que las raíces cervicales y los nervios periféricos estudiados presentaban un patrón monofascicular (un único fascículo visible en el área seccional estudiada), oligofascicular (dos o tres fascículos visibles) o

multifascicular (más de tres fascículos visibles). Se muestran ejemplos de estos tres patrones en la *imagen 3.7*.

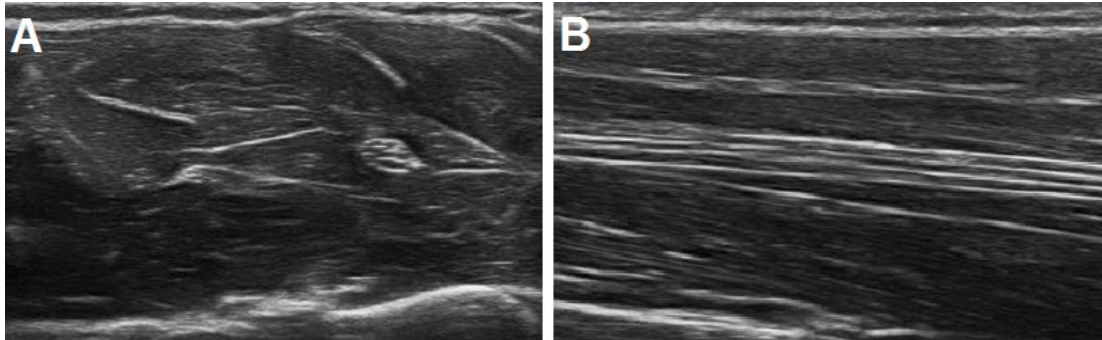


**Imagen 3.4: Medida de los parámetros ecográficos ASN y DMF.** Imágenes de ecografía en el plano transversal (A) y longitudinal (B) del nervio CPI de uno de los individuos incluidos en la muestra de control presentada en este trabajo. Se muestra cómo se ha medido el ASN en el plano axial (contorno punteado amarillo en A), y el diámetro máximo fascicular (distancia lineal entre los marcadores en cruz blanca en B).

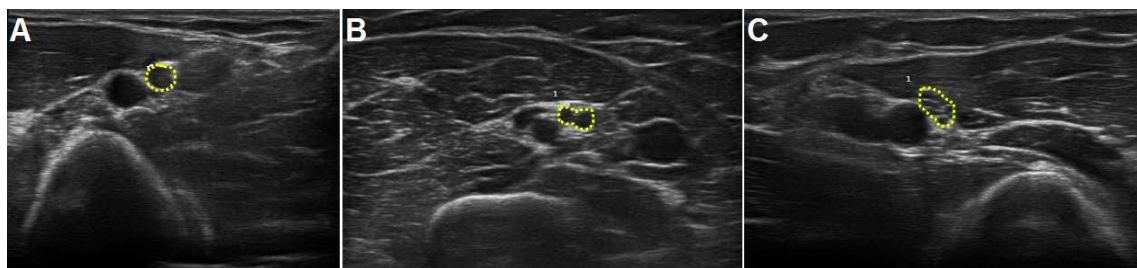


**Imagen 3.5 Medida de los parámetros ecográficos ASN y DMF.** Imágenes de ecografía en el plano transversal (A) y longitudinal (B) del nervio NM de uno de los individuos incluidos en la muestra de control presentada en este trabajo. Se muestra cómo se ha medido el ASN en el plano axial (contorno punteado amarillo en A). En este caso, existe un fascículo significativamente mayor que el resto (punteado azul en A), que es el que se ha elegido para el valor del DFM en el plano longitudinal (distancia lineal entre los marcadores en cruz blanca en B).





**Imagen 3.6: Valoración de la homogeneidad neural.** Imágenes de ecografía en el plano axial (A) y longitudinal (B) del nervio mediano en el antebrazo de un individuo sano de la muestra control presentada en este trabajo. Se demuestra una estructura tubular compuesta por múltiples fascículos homogéneamente hipocóicos y bien delimitados, visible con patrón “en panel de abejas” en el plano axial, y como líneas paralelas hiper e hipocogénicas en el plano longitudinal.



**Imagen 3.7: Valoración de los patrones fasciculares.** Imágenes de ecografía en el plano axial de tres nervios medianos, delimitados con punteado amarillo, de distintos pacientes tomados de la muestra de individuos sanos presentada en este trabajo. (A) Patrón monofascicular. (B) Patrón oligofascicular. (C) Patrón multifascicular.

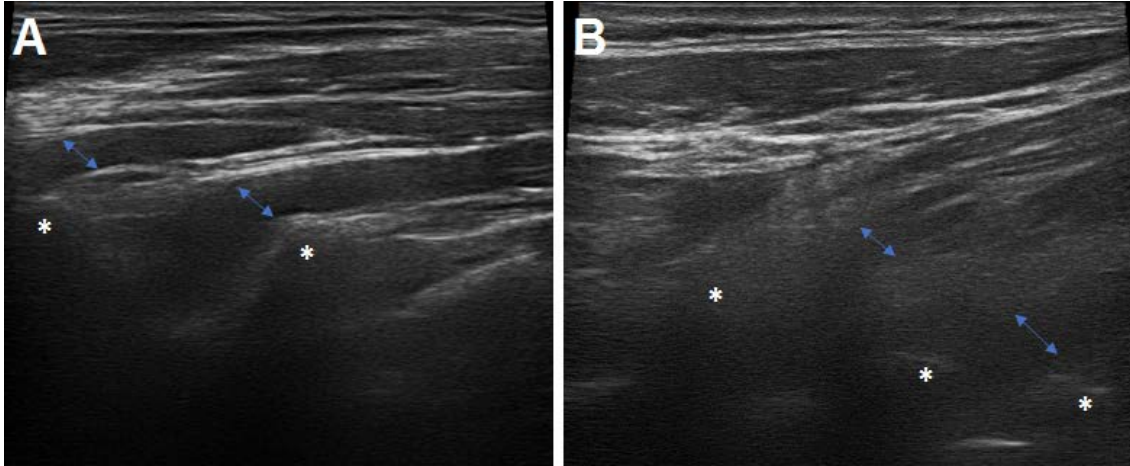


#### 3.1.2.5 Margen.

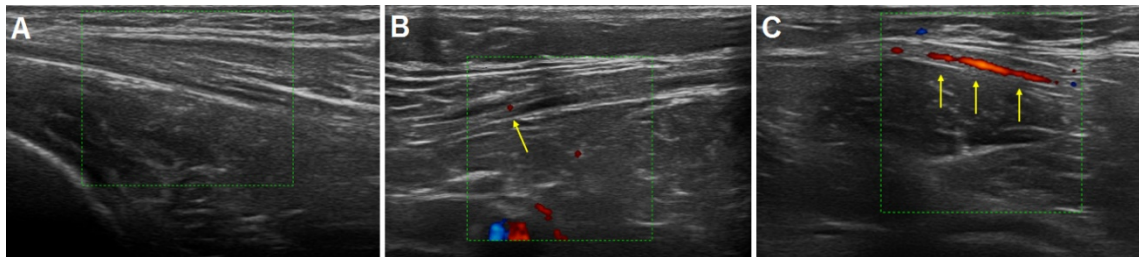
Evalando si el margen del nervio, es decir, el anillo hiperecogénico que rodea periféricamente las raíces nerviosas y los nervios, y que representa teóricamente el epineuro, estaba bien definido o no. Se muestran ejemplos de ambas situaciones en la *imagen 3.8*.

#### 3.1.2.6 Positividad Doppler.

Para definir este parámetro se utilizó la herramienta de Doppler energía en vez de Doppler color, ya que de esta forma se mide el volumen de sangre en movimiento y no su velocidad (238). La presencia de señal Doppler en el interior del nervio se clasificó en ausente, presente de forma focal, y presente como variante anatómica vascular. Se definió como variante anatómica vascular cuando la señal Doppler era una estructura tubular continua, a veces identificable en el modo B, por lo que lo consideramos como un vaso intraneural preexistente. Se muestran ejemplos de las tres posibilidades en la *imagen 3.9*.



**Imagen 3.8: Valoración del margen neural.** Imágenes de ecografía en el plano sagital, mostrando longitudinalmente las raíces nerviosas cervicales (flechas amarillas) de dos individuos distintos tomados de la muestra de control presentada en este trabajo. (A) Ejemplo en el que los márgenes de las raíces están bien definidos. (B) Ejemplo en el que los márgenes de las raíces están mal definidos. Se han marcado las apófisis transversas (\*) como referencia anatómica.



**Imagen 3.9: Valoración de la señal Doppler energía.** Imágenes de ecografía en el plano longitudinal de nervios CPE de tres individuos distintos tomados de la muestra de control presentada en este trabajo. (A) Ausencia de señal vascular intraneural. (B) Presencia focal de señal vascular intraneural. (C) Presencia de señal vascular intraneural tipificada como “variante anatómica vascular”, ya que se identifica como una estructura tubular continua

## 3.2 Procedimiento de medida de los datos

### 3.2.1 Sala y equipo ecográfico

- Las exploraciones ecográficas se realizaron en la sala 23 del Servicio de Radiodiagnóstico del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, por la tarde, fuera del horario laboral.
- Todas las exploraciones se realizaron con un mismo ecógrafo (MyLab Twice Esaote, Genoa, Italy) con sonda lineal multifrecuencia 7-13 MHz. En algunos pacientes con nervios de pequeño tamaño y/o muy superficiales (por ejemplo, en la población pediátrica) se amplió el estudio con sonda lineal multifrecuencia superficial 15-18 MHz.
- Se dejó constancia de la temperatura de la sala, que fue muy similar o prácticamente constante para todos los participantes en el estudio (la temperatura de la extremidad puede influir en el calibre del nervio (239)).

### 3.2.2 Datos recogidos de los pacientes

De cada control sano recogimos su edad, peso, talla, IMC, género, así como la dominancia manual, y pédea si fuera diferente.

### 3.3 Diseño de la muestra de los controles

El objetivo del análisis de la tesis fue caracterizar estadísticamente cada uno de los parámetros recogidos en el mapa neural de los individuos que componen el grupo de control, a fin de inferir en la población bajo estudio los valores representativos y la variabilidad de los parámetros del mapa neural, así como las correlaciones entre ellos.

El diseño de la muestra es un aspecto importante de un análisis estadístico, si se quiere que sus resultados se puedan inferir estadísticamente a la población que se describe. Incluye tanto el criterio con el que se eligen los individuos de la población que formarán parte de la muestra, así como el número de elementos que se incluyen en ella. En la bibliografía previa se describen criterios que han sido propuestos para situaciones generales (240-242).

Sin embargo, en el caso de este trabajo, existen tres características que lo hacen original:

1. El mapa neural contiene un conjunto de 6 parámetros por cada uno de los 14 segmentos nerviosos explorados en cada lado, derecho e izquierdo, de cada paciente, además de las variables somáticas recogidas de los participantes. Cada parámetro varía en la población de acuerdo con un patrón estadístico propio y, por tanto, para su caracterización y análisis requieren diferentes diseños de la muestra.
2. En el momento de la realización de la tesis se contemplaron algunos de los distintos usos que se pueden considerar de los datos recogidos. Pero se pretende que este estudio sirva de base para objetivos futuros:
  - Comparar o validar hipótesis de diferenciación entre la población de control y otras poblaciones (patológicas o no) en base a las diferencias de los valores de los parámetros, más allá de las presentadas en esta tesis doctoral.
  - Caracterizar herramientas que asistan al diagnóstico de casos patológicos en base a que tienen parámetros que difieren con patrones específicos de la población de control.

Algunos usos del análisis estadístico se tratan en este trabajo como ejemplos de prueba de concepto, pero el principal valor del mapa neural es su disponibilidad para objetivos futuros.

3. Es un trabajo académico personal y con recursos limitados. Su objetivo es mostrar una metodología de trabajo, y el interés científico y diagnóstico de disponer de una descripción cualitativa y cuantitativa del mapa neural de la población.

Por ello, el diseño de la muestra se ha realizado de forma que sea compatible con los recursos disponibles, que sea suficiente para demostrar su utilidad en algunos objetivos concretos que se describen en este trabajo académico, y también que pueda ser utilizado como punto de partida de un futuro mapa neural más extenso que permita abordar otros objetivos más ambiciosos.

Un valor concreto que ya tiene este trabajo es que constituye un prototipo básico de mapa neural para cualquier objetivo futuro, y en el caso de que el mapa neural actual sea insuficiente para él, puede ser utilizado para evaluar con precisión los aspectos que deben ser complementados y los recursos que deberán utilizarse para ello.

En los siguientes apartados se describe el diseño de la muestra que se planteó cuando se inició del proyecto. En cualquier caso, dada la naturaleza abierta de los objetivos de uso del mapa neural, cada objetivo que se plantee deberá ser precedido por un análisis de la validez estadística para él. Así se ha hecho para cada uno de los usos del mapa neural que se han abordado en este trabajo, y que se describen en los capítulos posteriores.

### **3.3.1 Criterios de selección de la muestra**

El objetivo del trabajo es obtener unos valores representativos de la población de la Comunidad Autónoma de Cantabria, y en base a los recursos de que se ha dispuesto en este proyecto, el criterio utilizado para la selección de la muestra ha sido un muestreo no probabilístico por cuotas de edad.

- Al no corresponder a una campaña institucional y la dificultad de encontrar voluntarios que se ofrecieran a ser explorados, la muestra se ha tomado entre

profesionales del propio hospital, conocidos y familiares del equipo de investigación, así como pacientes que acudieron al Servicio de Radiodiagnóstico por motivos no relacionados con patología del SN.

- De cada persona candidata a ser incluida en la muestra, se realizó un historial clínico, y se les pasó una entrevista (*anexo 3.I*), excluyendo pacientes con neuropatías no diagnosticadas. Excluimos también diabéticos y alcohólicos, por ser dos de los principales factores de riesgo para el desarrollo de neuropatías, así como familiares de pacientes diagnosticados de PNs.
- Todos los sujetos sanos que han entrado en el estudio obtuvieron un breve resumen de este y firmaron una hoja de consentimiento, previamente aprobado por el CEIC de Cantabria (*anexo 3.II*).

La muestra se buscó de forma que todas las edades en el rango de 5 a 80 años estuviesen uniformemente representadas, ya que se consideró que era de interés la correlación de los parámetros del mapa neural con la edad. Como se quería obtener una distribución uniforme en todo el rango, se tomaron 4 tramos de 20 años y se seleccionaron 25 casos por cada tramo de edad.

Además de la edad, hay otras muchas características de las personas que hubiera convenido que estuviesen uniformemente distribuidas en el grupo de control, como género, IMC, letaralidad dominante (zurdo/diestro), etc., pero para conseguir todas ellas conjuntamente se habría necesitado un grupo de control mucho más numeroso que permitiese que todos los grupos y rangos hubieran estado representados. Esto no ha sido posible con los recursos disponibles.

### 3.3.2 Estimación del tamaño muestral

El tamaño de la muestra utilizada ha estado condicionado por tres factores:

- Grado de precisión y necesidades del análisis estadístico. El tamaño de la muestra depende del nivel error por sesgo de la muestra que se quiera asumir, así como del tipo de análisis y estimadores estadístico que se van a aplicar. Al tener este proyecto unos objetivos abiertos, el tamaño de la muestra se ha determinado en base a dos criterios muy genéricos, como son la precisión del

valor medio del ASN y de su desviación estándar de los parámetros del mapa neural en su inferencia desde la muestra a la población.

- Disponibilidad de recursos y tiempo. El carácter académico de este proyecto ha condicionado los recursos humanos y el tiempo disponible.
- Patrón de distribución de los valores de los parámetros. El tamaño de la muestra para cualquier tipo de inferencia o correlación estadística está condicionado por el patrón de distribución estadístico del parámetro bajo estudio que se considere, esto es, del tipo de función de distribución que presenta, en particular si es una distribución normal o no, y del nivel de dispersión de valores que presenta la población. Esta ha sido otra dificultad en la determinación del tamaño de la muestra en este proyecto, ya que cada parámetro tiene un patrón diferente, y un tamaño de muestra suficiente para caracterizar un parámetro puede resultar insuficiente para otros. De esta dificultad resulta la utilidad relevante, previamente indicada, de este proyecto: si en un estudio futuro el tamaño de la muestra del mapa neural no es suficiente, podrá utilizarse los resultados de esta muestra para estimar de forma precisa en qué número y en qué aspectos debe ser completada la muestra para ese estudio.

Al inicio del proyecto, el tamaño muestral se valoró en base a garantizar que el error muestral en el valor representativo (valor medio del ASN) y en la dispersión (desviación típica del ASN) estuviesen acotados a valores razonables frente a la disponibilidad de recursos:

1. Se valoró el tamaño muestral necesario para conseguir determinar el valor medio del ASN con un error muestral inferior al 10% de su valor, con un nivel de confianza del 95%. Esto es, se determinó el tamaño que debía tener el grupo de control para que en el 95% de las posibles muestras que se pudieran extraer de la población con ese tamaño, el valor medio del parámetro en la muestra difiriera del valor medio de la población en menos de un 10% de su valor.

La fórmula que permite obtener el tamaño muestral es (243),

$$N = \frac{z^2 CV^2}{e_r^2}$$

Siendo

N: Tamaño muestral (número de muestras requerido).

$Z_{0.05(2)} = 1.96$ : Rango de valores de la distribución normal que incluye el 95% de los valores, considerando las 2 colas.

CV: Coeficiente de variación esperado del parámetro analizado, esto es el cociente entre la desviación estándar y el valor medio del parámetro.

$e_r = 10\%$  Error relativo admitido entre el valor medio de la muestra y el valor de la población.

Para valorar el tamaño muestral utilizando este criterio, se requirió una estimación del coeficiente de variación de los parámetros. En este proyecto se utilizaron los datos publicados por Cartwright et al. (1), que describieron los valores estimados y la dispersión de las medidas mediante ecografía de las ASN de 12 segmentos nerviosos. En la *tabla 3.1*, se enumeran los nervios, la localización anatómica en la que se realizaron las medidas, y el tamaño de la muestra que se requieren para las condiciones establecidas, para ello se ha utilizado la Calculadora de Tamaño muestral GRANMO (244).

*Tabla 3.1: Tamaño muestral en base a los datos de la bibliografía previa [Cartwright, 2008 (1)]*

Nervio	Posición	Media (mm <sup>2</sup> )	Desv.Estdr. (mm <sup>2</sup> )	Tamaño Muestral
Radial	Antecubital fossa	9,3	2,4	26
	Spiral groove	7,9	2,7	45
Musculocutaneous	Upper arm	6,9	2,5	50
Vagus	Carotic bifurcation	5	2	61
Branchial plexus	Trunk	6,3	2,4	56
Sciatic	Distal thigh	52,6	14	27
Peroneal	Popliteal fossa	11,7	4,6	59
	Fibular head	11,2	3,3	33
Tibial	Popliteal fossa	35,3	10,3	33
	Proximal calf	25,3	7,3	32
	Ankle	13,7	4,3	38
Sural	Distal calf	5,3	1,8	44

- Se valoró el tamaño muestral necesario para que la desviación típica de los valores del ASN que se estimen de la muestra difieran de la población en menos del 20% con un nivel de confianza del 95%. Más específicamente, se determinó



el tamaño muestral para que en el 95% de las muestras que se pudieran obtener de la población, la diferencia entre la desviación típica de los valores del parámetro ASN de la muestra y la de la población fuera menor que el 20% de la desviación de ésta. Se describe el cálculo de este tamaño muestral con la fórmula (245)

$$N \Rightarrow \frac{\chi_{1-\beta,v}^2}{\chi_{\alpha,v}^2} = \frac{1}{(1 + 2e_{\sigma})^2}$$

siendo,

N: Tamaño de la muestra

$\chi_{\alpha,v}^2$ : Valor de la función de distribución Chi cuadrado

$\alpha=0.05$ : Nivel de significancia para un nivel de confianza del 95%

$\beta=0.05$ : Nivel de significancia para una potencia estadística del 95%

v: N-1: Grados de libertad en la distribución

$e_{\sigma}$ : Error relativo en la desviación típica (amplitud relativa del intervalo de confianza).

En la *tabla 3.2*, se muestran diferentes tamaños de la muestra en función del error relativo de la desviación típica.

*Tabla 3.2: Error relativo en la inferencia de la desviación típica en función del tamaño muestral*

Tamaño muestral	25	50	75	100	150	200
$e_{\sigma}(\%)$	30,56%	20,54%	16,51%	14,18%	11,49%	9,91%

En base a estos dos análisis se eligió un tamaño muestral de 100 personas. De acuerdo con los resultados de la *tabla 3.1*, con este tamaño muestral se conseguía un error muestral en la inferencia inferior al 10%. Así mismo, de acuerdo con los resultados de la *tabla 3.2* se esperó que la inferencia de la desviación típica introdujera un error inferior al 20% para todas las medidas.

En la *tabla 3.3* se muestra los tamaños muestrales que se requieren para conseguir que el error muestral sea inferior al 10% del valor medio del parámetro que se infiere a la población, a partir de los valores medidos en el grupo de control obtenido

en este estudio. En la *tabla (a)* se consideran los valores de ASN, y en la *tabla (b)* los correspondientes al DMF. Para cada parámetro se ha incluido el número de medidas válidas, el valor medio, y la desviación estándar. En base a ellos, se evaluaron el número de medidas que se requerían para reducir el error muestral al 10% del valor esperado. Para todos los parámetros el tamaño muestral fue suficiente si el umbral del error muestral relativo era del 10%.

Sobre los resultados de esta tabla, conviene tener en cuenta que 8 de los 23 parámetros tienen distribuciones de valores que no se pueden considerar gaussianas normales, por lo que los errores de muestreo y los tamaños de las muestras no son estrictamente válidos desde el punto de vista estadístico y deben considerarse como estimaciones aproximadas. La normalidad de las distribuciones de los parámetros se analizará en la *sección 4.1.2*.

*Tabla 3.3: Tamaño muestral requeridos para un error muestral relativo del 10% en la media y del 20% en la desviación estándar basados en los resultados del grupo de control: (a) ASN y (b) DMF.*

ASN	N validos	Media		Desviación estandar		Tamaño muestral	Tamaño muestral
	Grupo control	Valor	$e_m(\%)$	Valor	$e_{de}(\%)$	para $e_m=10\%$	para $e_{ds}=20\%$
C5	96	8,33	5,52%	2,297	14,49%	29	53
C6	97	11,88	5,63%	3,361	14,41%	31	53
C7	96	12,79	6,02%	3,847	14,49%	35	53
C8	71	11,04	7,73%	3,671	17,00%	42	53
NM_br	94	9,03	5,23%	2,336	14,65%	26	53
NC_br	95	7,61	7,23%	2,734	14,57%	50	53
NR_br	95	4,68	5,57%	1,296	14,57%	29	53
NM_ab	96	7,06	5,20%	1,834	14,49%	26	53
NC_ab	95	5,86	5,60%	1,632	14,57%	30	53
NR_fosa	95	5,8	6,27%	1,808	14,57%	37	53
NT	99	12,38	6,07%	3,816	14,26%	36	53
CPI	97	23,12	7,48%	8,691	14,41%	54	53
CPE	96	7,97	6,02%	2,400	14,49%	35	53
Sural	95	3,04	6,66%	1,006	14,57%	42	53

(a)

DMF	N validos	Media		Desviación estandar		Tamaño muestral	Tamaño muestral
	Grupo control	Valor	$e_m(\%)$	Valor	$e_{de}(\%)$	para $e_m=10\%$	para $e_{ds}=20\%$
NM_br	95	1,386	5,21%	0,359	14,57%	26	53
NC_br	94	1,249	5,52%	0,341	14,65%	29	53
NR_br	95	1,452	5,22%	0,377	14,57%	26	53
NM_ab	95	0,873	4,14%	0,180	14,57%	16	53
NC_ab	95	0,784	4,22%	0,164	14,57%	17	53
NR_fosa	95	0,902	4,54%	0,204	14,57%	20	53
NT	99	0,877	5,22%	0,232	14,26%	27	53
CPI	97	1,254	4,67%	0,294	14,41%	21	53
CPE	97	1,303	5,94%	0,389	14,41%	34	53

(b)

### **3.4 Diseño de la muestra de los casos patológicos (CMT1A y SGB)**

#### **3.4.1 Criterios de selección de la muestra**

El objetivo de la tesis doctoral es obtener los valores representativos, cuantitativos y cualitativos, del mapa neural de la población sana de Cantabria. Decidimos incluir además una muestra de casos patológicos, para que diera validez y pudiera representar las diferencias estadísticamente significativas o no respecto a la población sana. Elegimos dos patologías que afectan al SNP de forma diferente: CMT1A y SGB.

La muestra de los casos patológicos no se ha diseñado, sino que se ha obtenido de casos registrados en nuestro hospital que disponían de exploraciones ecográficas mediante la misma sistemática que la que se ha seguido para recoger los casos controles de esta tesis doctoral. Se recopilieron 28 casos de cada una de las dos patologías mencionadas. En el caso de CMT1A estos casos incluyeron un rango de edades 2 a 69 años, con un 57% de mujeres. En el caso de SGB, el rango de edad fue de 19 a 81 años, con un 43% de mujeres. La distribución de los tipos de SGB fue: 15 de tipo desmielinizante, 12 de tipo axonal y 1 de SMF.

#### **3.4.2 Estimación del tamaño muestral**

Para cada uso que se ha hecho de la muestra de casos patológicos se ha estimado si ésta era suficiente en número.

### 3.5 Tratamiento estadístico.

#### 3.5.1 Formalización de los datos ecográficos recogidos.

Con el tamaño muestral considerado en este proyecto, el mapa neural del grupo de control está constituido por unos 12.000 datos, algunos de ellos textuales descriptivos, otros cuantitativos y otros de categorías enumeradas. Su estructura es de una tabla constituida por 100 filas, una por persona de la muestra, y 122 columnas que corresponden a los parámetros que se han incluidos de cada persona. Para la formalización de los datos se han tenido en cuenta las siguientes necesidades:

- Facilitar su generación y su explotación. La información era introducida por filas (persona de la muestra) ya que se generaban en la exploración de cada sujeto o del análisis de cada historial clínico. Por el contrario, la información ha sido analizada por columnas o grupos de columnas por las herramientas estadísticas.
- Ser extensible. El mapa neural de este proyecto se ha concebido como un prototipo de partida abierto a futuros análisis que quieran basarse en él. En ellos, se puede necesitar su ampliación vertical aumentando el número de personas de la muestra, como su ampliación horizontal incorporando nuevos parámetros de cada persona.
- La información debe poder ser gestionada por profesionales no informáticos. La formalización de los datos debe ser amigable e intuitiva de forma que cualquier persona pueda acceder a los datos, ya sea por persona para su lectura, escritura o corrección, como a listas de los valores de los parámetros de la muestra.

Como se muestra en la *figura 3.1*, la información del mapa neural se ha implementado utilizando un libro EXCEL, constituido por tres tipos de formularios (hojas):

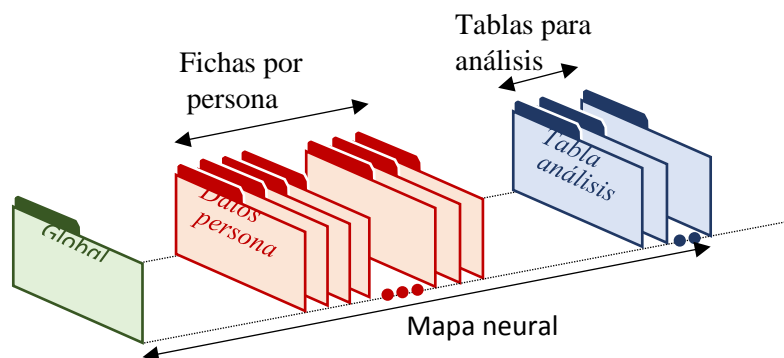


Figura 3.1: Estructura del libro EXCEL que constituye la base de datos del mapa neural.

- Formulario Global (figura 3.2): El primer formulario del libro presenta un resumen básico del contenido del mapa neural. Es un formulario con datos que se actualizan automáticamente en base a los formularios de datos personales que se encuentran incluido en él.

MAPA NEURAL				
Institución:	Hospital Universitario Marqués de Valdecilla			
Autores:	Elena Gallardo Agromayor y Marta Drake Pérez			
Fecha actualización datos:	03/02/2019			
Fecha actualización análisis:	03/02/2019			
ESTADÍSTICAS GLOBAL				
Rango	Hombres	Mujeres	Ambos	
Rango 0 - 24	12	13	25	
Rango 25 - 44	19	24	43	
Rango 65 - ...	5	6	11	
Todos	36	43	79	

Figura 3.2: Formulario Global.

- Formulario FichaPersonal (figura 3.3): Formulario que presenta todos los datos de una persona de la muestra. Permite la lectura, introducción y corrección de los datos de cada persona. Debe incluirse un formulario de este tipo por cada persona incluida en el mapa neural. El nombre del formulario debe ser estrictamente una clave seguida de un número ordinal (p.e. "Dato\_56").

[illegible]

Figura 3.3: Formulario “FichaPersonal”

- **Formularios TablaAnálisis (figura 3.4):** Formulario que presenta una tabla con los datos de un parámetro (columna) relativos a todos o a una fracción de las personas de la muestra. Se añade un formulario de este tipo por cada análisis estadístico que se realice sobre el mapa neural. El formulario se particulariza fijando los campos de la primera columna que definen las fichas personales que incluye, y los campos de las cuatro primeras columnas que definen los parámetros que se incluyen en cada tabla de análisis.

Pagina	Edad	Genero	IMC	C5		C6		C7		C8	
				ASN		ASN		ASN		ASN	
				R	L	R	L	R	L	R	L
Datos	B5	B6	B9	E4	L4	E5	L5	E6	L6	E7	L7
1	27	F	24,21	7	8	13	7	12	12	10	12
2	64	F	21,48	7	8	13	14	11	11	10	12
3	28	F	19,47	10	10	16	12	13	12	16	11
4	29	F	15,99	10		10		13		13	
5	29	F	19,92	6	11	10	14	11	22	11	16
6	40	M	24,90	9	7	12	14	17	18		12
7	28	M	21,97	11	11	14	15	13	10	9	9
8	29	F	17,99	11	11	11	16	16	11	13	13
9	30	M	26,10	13	8	19	11	16	11	13	14
10	28	M	26,20	8	6	13	10	13	10	8	10
11	27	F	23,05	6	9	11	16	15	13	10	10
12	28	M	24,22								

Figura 3.4: Formulario "Tabla Analisis".

### 3.5.2 Herramienta y técnicas de procesamiento estadístico.

El mapa neural es una base de datos que incluye un gran número de medidas sobre los casos de una muestra, que deben ser analizados con técnicas estadísticas para obtener valores representativos de la población, para comprobar hipótesis sobre comparaciones y correlaciones entre diferentes parámetros, o para apoyar decisiones diagnósticas en la práctica clínica. Las caracterizaciones, comparaciones, comprobaciones de hipótesis y técnicas diagnósticas son muy diversas y quedan abiertas a futuras modificaciones y extensiones, por lo que van a requerir de todo tipo de herramientas y procesamientos estadísticos.

En el *capítulo 4* de este trabajo, se realizará la caracterización estadística de los parámetros del mapa neural en la población estudiada, y como prueba de concepto, se comprueban algunas hipótesis sobre características y relaciones morfológicas encontradas en la bibliografía, y se analizan técnicas diagnósticas para las enfermedades CMT1A y SGB. Para estos estudios se ha utilizado un amplio abanico de análisis estadísticos que se detallan en cada caso. Algunos comentarios de las técnicas utilizadas son:

1. La inferencia de la caracterización de los parámetros cuantitativos del mapa neural desde la muestra de control a la población se ha basado en considerar

una distribución gaussiana o normal de los datos. Una distribución gaussiana corresponde a un modelo matemático que nunca se satisface estrictamente en la naturaleza. Sin embargo, es de gran interés valorar el ajuste de las distribuciones al modelo gaussiano ya que, en tanto la distribución se pueda considerar gaussiana, se obtienen los siguientes beneficios:

- Se simplifica la descripción estadística de la distribución de los valores del parámetro en la población (la media como valor más representativo del parámetro, y su desviación estándar como medida de su dispersión, describen completamente la distribución).
- Permite utilizar las técnicas paramétricas, que son sencillas, fiables y con resultados de fácil interpretación, tales como: Test t-Student en todas sus variantes, test de Fisher para comparar varianzas entre grupos, estimación de modelos de correlación de Pearson y regresión lineal entre parámetros, máxima diferencia métricas de grupos replicados, análisis de varianza para comparar diferencias entre grupos de la población, intervalos de confianza y cálculo de incertidumbres en la medida de métricas.

En la sección 4.1 se analizarán la normalidad de las distribuciones gaussianas de cada uno de los parámetros del mapa neural. Para ello se han aplicado tres pruebas estadísticas, que pueden ser aplicadas con la herramienta SPSS de tratamiento estadístico (246):

- Test de Kolmogorov-Smirnov (K-S) (247). Es una prueba numérica, y por tanto objetiva, que compara la distribución de los valores de la muestra, con la de una distribución gaussiana que tiene el mismo valor medio y desviación estándar. Da como resultado un índice de significación  $\text{Sign}_{\text{K-S}}(95\%)$ , que en caso de que tome un valor inferior a 0.05, indica que la hipótesis nula “La distribución es normal” debe ser rechazada bajo un nivel de confianza del 95%. En este proyecto, la prueba K-S se modifica con la aproximación de Lilliefors para reducir su sensibilidad a diferencias en los valores extremos. Así mismo, para evitar el efecto de los errores de cuantificación, se añade a los valores de la muestra un error aleatorio uniforme de rango igual al error



de cuantificación (0,5 mm<sup>2</sup> en los parámetros ASN y 0.05 mm en los parámetros DMF).

- Linealidad del diagrama Q-Q de la distribución del parámetro. El diagrama Q-Q compara cuartil a cuartil la distribución que se prueba y la distribución gaussiana. Si la distribución que se prueba es normal, el diagrama Q-Q se ajusta a la diagonal principal del gráfico. Es una prueba robusta frente a valores individuales erróneos y que manifiesta claramente los rangos de valores en los que se aparta de la normalidad (por ejemplo, para valores bajos cuando es por truncamiento de los valores negativos). La principal desventaja del criterio es que requiere una interpretación subjetiva de la linealidad del gráfico.
- Ajuste del histograma a la distribución gaussiana. Los datos de la muestra tienen un histograma que se ajusta a la forma acampanada de la distribución gaussiana. Esto se evalúa en base a que el apuntamiento (curtosis) y la asimetría se encuentran en rangos admisibles con un nivel de confianza del 95% en muestras que hubiesen sido extraídas de una distribución normal (curtosis=0 y asimetría=0). En la evaluación, se determina las puntuaciones z-score  $Z_{\text{asimetría}} = \text{Asimetría} / \text{SE}_{\text{asimetría}}$  y  $Z_{\text{curtosis}} = \text{Curtosis} / \text{SE}_{\text{curtosis}}$ . Unos valores de estas métricas que en valor absoluto superen 1.96, indica que la hipótesis nula “la distribución es gaussiana” debe ser rechazada con un nivel de confianza del 95%. Estos z-score se han traducido a sendos índices de significación SignAsimetria(95%) y SignCurtosis(95%), en el que el rechazo de la normalidad se produce cuando su valor cae por debajo de 0.05.

En los parámetros cuya distribución no puede ser considerada normal, la estadística ofrece recursos alternativos para el análisis de la muestra, denominados no paramétricos. En estos casos, el análisis se complica, porque hay que manejar en cada procedimiento el conjunto completo de valores de los parámetros, o utilizar técnicas basadas en simulaciones que requieren mayor potencia computacional, y proporcionan resultados más difíciles de interpretar:

- La valoración de las correlaciones entre distribuciones no paramétricas es más robusta si se utilizan el coeficiente de correlación de Spearman ( $R_{\text{Spearman}}$ ) que evalúa la relación monótona entre los valores de ambos grupos, en contraste con el coeficiente de correlación de Pearson ( $R_{\text{Pearson}}$ ) utilizado en distribuciones normales, que es una medida de la dependencia lineal entre los dos grupos valorada en base a la covarianza entre sus valores. Los rangos de valores de ambos coeficientes son iguales (-1..+1) y su interpretación bastante similares.
- La comparación entre grupos no gaussianos con valores independientes se realiza mediante la prueba de Mann-Whitney basada en que, si las dos muestras comparadas proceden de la misma población, al juntar todas las observaciones y ordenarlas de menor a mayor cabe esperar que los valores de uno y otro grupo estén intercaladas aleatoriamente. Es la contraparte de la prueba tStudent que se emplea en los grupos con distribución normal y que se basa en el análisis de la distribución de las diferencias de los valores.
- La comparación entre grupos no gaussianos de valores emparejados se realiza mediante la prueba de Wilcoxon que se basa en comparar la media de las diferencias de las parejas entre ambos grupos, si los dos grupos proceden de la misma población, es de esperar que las diferencias entre cada par de valores se distribuyan de forma simétrica entorno al cero. Es la contraparte de la prueba tStudent que se basa en la valoración de la distribución de las diferencias de valores de las parejas.

Como el resultado de los diferentes parámetros del mapa neural es diverso, a fin de proporcionar resultados homogéneos para todos ellos, se han realizado análisis paramétricos y no paramétricos para todos los parámetros, y se debe consultar el nivel de normalidad de cada parámetro para validar los resultados que se han obtenido.

2. Mientras que la caracterización de la muestra consiste en cálculos estadísticos más o menos complejos que proporcionan un valor concreto o una respuesta categórica de comprobación, al inferirla a la población, debe también

caracterizarse probabilísticamente el efecto de haber utilizado una muestra de control particular entre las muchas que alternativamente podrían haber sido tomadas:

- En el caso del cálculo de un parámetro cuantitativo de la población, se infiere el valor de la muestra a la población (media o mediana) como valor más representativo de la población, y se completa con la evaluación de su intervalo de confianza IC(95%) para el nivel de confianza del 95% establecido. El intervalo de confianza describe el rango de valores entre los que se espera encontrar el valor más representativo del parámetro, en el 95% de las posibles muestras de datos alternativas a la utilizada que pueden ser tomadas de la población.
  - En el caso de parámetros categóricos, los valores en la muestra se representan en una tabla de contingencia, y se infieren como representativos de la población, completándose cada entrada en la tabla con su intervalo de confianza para un nivel de confianza del 95%.
3. Las comprobaciones de hipótesis se plantean en base a una formulación negativa ( $H_0$ ) de la hipótesis. Su comprobación en la muestra de control es un cálculo estadístico sencillo de verificación sobre ella, pero para su inferencia a la población se debe evaluar su significación estadística Sign(95%), que es una variable probabilística normalizada que representa la dependencia de la comprobación de la muestra de control concreta utilizada frente a las restantes muestras alternativas de la población que podrían haber sido utilizadas. Si se satisface  $\text{Sign}(95\%) > 0.05$ , indica que para el 95% de las muestras alternativas que podrían haber sido, la hipótesis nula no puede ser rechazada.
4. Por último, para diseñar herramientas diagnósticas que permita integrar la información de distintas variables recogidas en el mapa neural y evaluar la probabilidad de que un individuo determinado está sano o enfermo, se ha elaborado una técnica de regresión logística. En el *anexo A4.IV* se describe la estrategia de diseño de las herramientas diagnósticas en base a regresiones logísticas.

Para realizar el tratamiento estadístico de todas estas tareas se ha utilizado la herramienta SPSS 22 (Statistical Package for the Social Sciences versión 22) (246).

## 4 RESULTADOS

En este capítulo se presenta el análisis estadístico de las medidas ecográficas obtenidas al realizar los mapas neurales en la muestra de control, con los siguientes objetivos: inferir valores representativos de la población de referencia, que es la población de la Comunidad Autónoma de Cantabria; verificar diferentes hipótesis anatómicas del SNP; verificar hipótesis clínicas sobre las modificaciones morfológicas que producen algunas patologías (CMT1A y SGB) en el SNP; y generar un banco de datos que representen la normalidad de cara a entrenar o mejorar el rendimiento de test diagnósticos.

Los principales resultados del análisis estadístico realizado en este proyecto son:

1. Se caracteriza estadísticamente la población de referencia a partir de los datos de una muestra de 100 personas sanas, que han sido seleccionadas de acuerdo con los criterios formulados en la *sección 3.1*. Para cada parámetro ecográfico cuantitativo se infieren los valores representativos de la población, su variabilidad y el nivel de confianza que ofrecen. Los procedimientos que se utilizan y los resultados que se obtienen, se describen en la *sección 4.1* y se detallan en el *anexo 4.1*.
2. Se muestra la capacidad del mapa neural como técnica para verificar, a partir de los datos obtenidos, hipótesis sobre características y relaciones morfológicas del SNP formuladas en base a la literatura o de la experiencia previa. Las hipótesis verificadas se describen en la *sección 4.2*.
3. Se muestra la utilidad de la EAR para caracterizar los efectos de ciertas patologías sobre el SNP, y su posible utilización como método diagnóstico. En este proyecto se han analizado casos de CMT1A y SGB, cuyas diferencias morfológicas respecto a la normalidad se describen en la *sección 4.3*.
4. Se muestra el uso de los resultados obtenidos para desarrollar herramientas diagnósticas que permitan apoyar, mediante una EAR, el diagnóstico de ciertas enfermedades. En la *sección 4.4* se describe cómo la recogida de datos siguiendo la técnica del “mapa neural” proporciona información para el “entrenamiento”

y los test de validación de esas pruebas diagnósticas, y las herramientas diagnósticas utilizada para la detección del CMT1A y del SGB.

#### 4.1 Caracterización estadística de la población de control.

En esta sección se caracterizan estadísticamente los parámetros ecográficos del SNP en la muestra de control, y se infieren a la población de referencia que se estudia. El mapa neural construido, descrito en los *capítulos 1 y 3*, incluye la valoración en un mismo acto del plexo braquial, los troncos nerviosos principales de los brazos -NM, NC, NR- y de las piernas -CPI y CPE en el hueso poplíteo, NT y nervio sural en tobillo. En cada una de las localizaciones exploradas describimos pormenorizadamente todos los parámetros ecográficos, incluidos algunos de los no existen referencias en la literatura previa, tanto morfológicos (ASN, DMF, patrón fascicular y homogeneidad), como funcionales (pérdida de definición del margen neural y vascularización).

Para describir la normalidad en la población de referencia se ha analizado estadísticamente la muestra de control, constituida por el conjunto de las 100 personas sanas seleccionadas, para poder así inferir sus resultados a valores representativos de la población, y se han cualificado con los intervalos de incertidumbre, que resultan de las características de la muestra y del procedimiento con el que se realiza la inferencia.

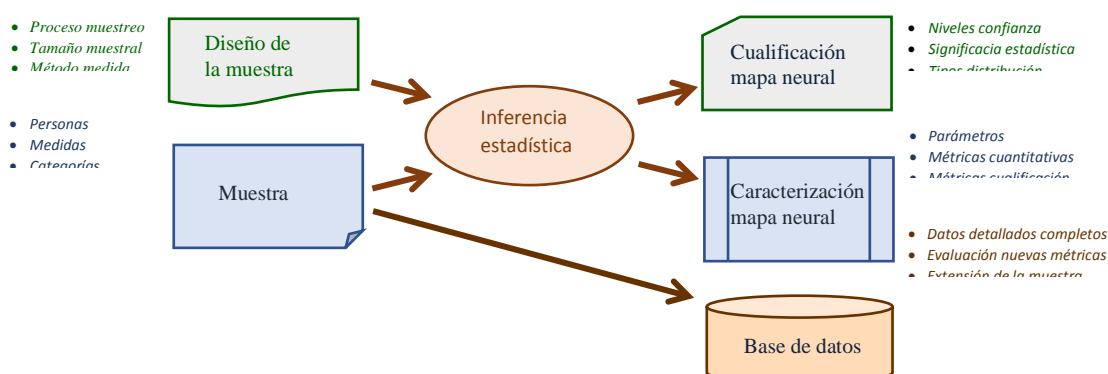


Figura 4.1. Entradas y salidas del procedimiento de inferencia estadística.

El objetivo final del proceso de inferencia estadística es obtener el mapa neural que representa la normalidad en la población descrita, tanto de las raíces cervicales como de los nervios periféricos de las extremidades. Como el resultado se obtiene por métodos estadísticos, los datos deben estar cualificados con los errores de incertidumbre, que tienen su significación y su cualificación (por ejemplo, la normalidad

de su distribución). Para obtener estos resultados, no sólo hay que tener en cuenta los valores de las medidas de cada elemento de la muestra, sino también el método de selección de la muestra, los métodos de medida y los estimadores estadísticos que se han utilizado.

La totalidad de los datos generados en el proyecto se proporcionan como una base de datos EXCEL con los formatos descritos en la *sección 3.8*.

En el *apartado 4.1.1* de esta sección, se describen las tablas de estadística descriptiva de la muestra. En la *sección 4.1.2* se caracteriza la distribución que presenta en la población para cada parámetro, en particular, si puede considerarse una distribución gaussiana normal a efecto de su tratamiento estadístico posterior. Por último, en la *sección 4.1.3* se analiza el tamaño muestral, haciendo hincapié en hasta que valor debería incrementarse el tamaño de la muestra, si la cualificación del mapa neural actual no fuera suficiente para algún uso futuro.

#### **4.1.1 Descripción estadística de la muestra de control.**

##### **4.1.1.1 Parámetros somáticos de los individuos de la muestra.**

Un aspecto importante de este trabajo, es analizar en la población las correlaciones entre las características ecográficas de los nervios con parámetros somáticos, tales como edad, peso, y altura, incluyendo también el género o lateralidad dominante. Sin embargo, la selección de la muestra no ha sido puramente aleatoria, sino elegida por lotes para que tenga una distribución uniforme respecto de la edad. Por ello, las distribuciones de los restantes parámetros somáticos no son representativas de la población. Además, entre las diferentes magnitudes existen correlaciones, que deben ser tenidas en cuenta en los futuros análisis. En este apartado, se describen sus distribuciones y se caracterizan las correlaciones que existen entre ellas.

En los histogramas de la *figura 4.2*, se muestran las distribuciones de los valores de los parámetros somáticos incluidos en la muestra de control, y en el *anexo 4.1* se describen en forma tabular y más detallada.

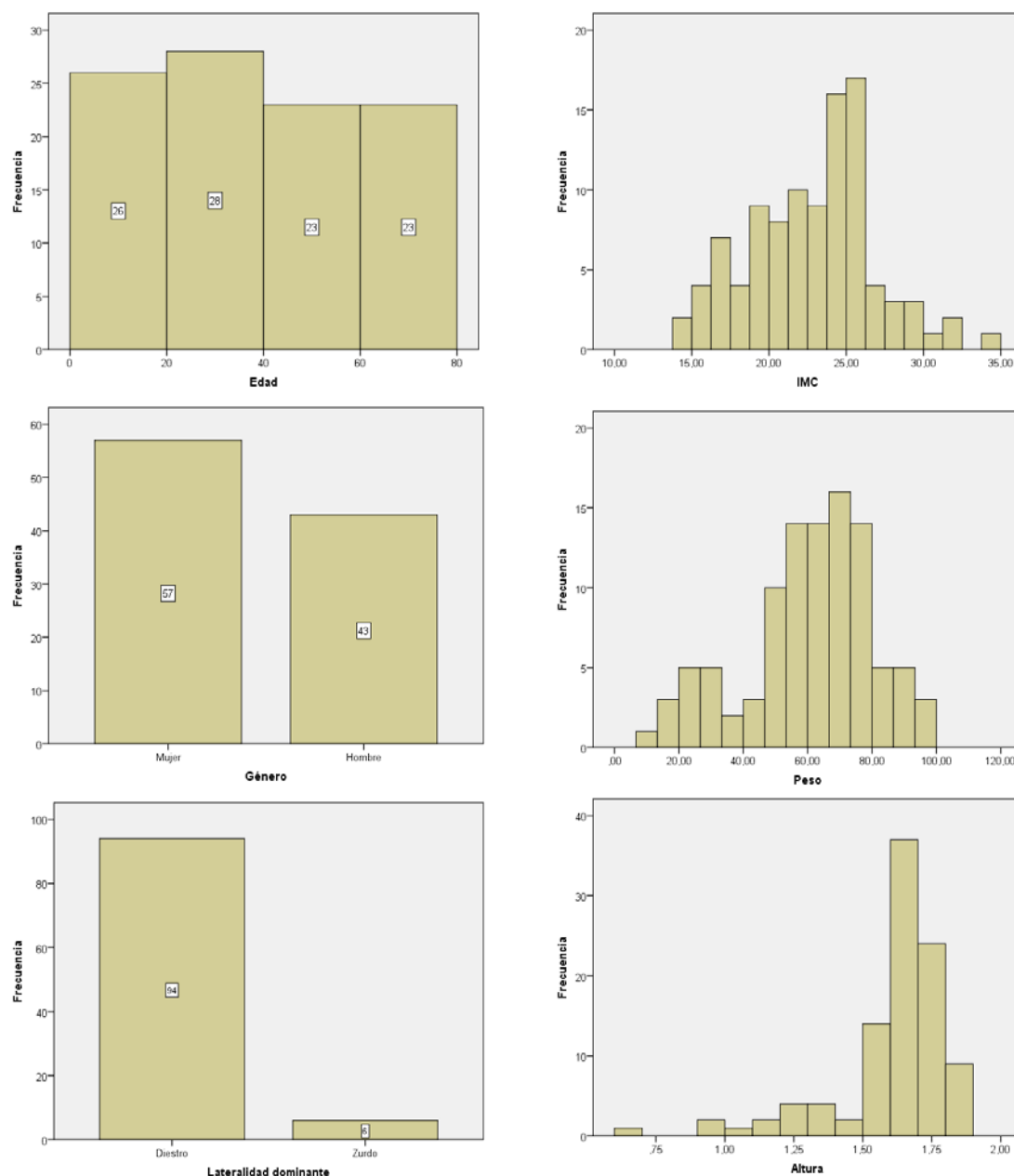


Figura 4.2 Histogramas de distribución de los parámetros somáticos en la muestra de control.

También se han descrito y cuantificado las correlaciones que existen entre los parámetros somáticos de la muestra. Como las distribuciones de valores de estos parámetros no son normales, se utiliza el coeficiente de correlación de Spearman ( $R_{\text{Spearman}}$ ), explicado en el tema 3.

En la *tabla 4.1* se muestra la matriz de correlaciones parciales entre los parámetros edad, género, peso, altura e IMC en los datos de la muestra. En azul están escritas aquellas correlaciones estadísticamente significativas (nivel de significación Sign(95%) es menor de 0,05). De los valores de la matriz de correlaciones, se deduce:



- La edad está significativamente correlacionada con el peso, la altura y el IMC. Sin embargo, no está correlacionada con el género.
- El género está significativamente correlacionado con el peso y la altura, y no es significativa su correlación con el IMC.
- El peso está significativamente correlacionado con la altura y el IMC.
- El IMC está significativamente correlacionado con la edad, la altura y el peso.

*Tabla 4.1: Matriz de correlación ( $R_{\text{Spearman}}$ ) entre los parámetros somáticos.*

	Genero		Peso		Altura		IMC	
	Sign.(95%)	$R_{\text{Spearman}}$	Sign.(95%)	$R_{\text{Spearman}}$	Sign.(95%)	$R_{\text{Spearman}}$	Sign.(95%)	$R_{\text{Spearman}}$
Edad	0,242	0,118	0,000	0,556	0,000	0,457	0,000	0,616
Genero			0,012	0,249	0,039	0,207	0,283	0,108
Peso					0,000	0,875	0,000	0,856
Altura							0,000	0,534

*Sign(95%): Representa la significación al nivel de confianza del 95% de la hipótesis  $H_0$ : "las magnitudes no están correlacionadas". Si  $\text{Sign}(95\%) < 0,05$  la correlación es estadísticamente significativa, en el caso contrario  $\text{Sign}(95\%) > 0,05$  no puede rechazarse que las magnitudes no estén correlacionadas.*

Como ya se ha indicado, por el criterio de diseño de la muestra de control, las correlaciones entre las magnitudes somáticas no deben ser inferidas a la población. Sin embargo, sí deben ser tenidas en cuenta cuando se correlacionan alguna de estas magnitudes con los parámetros ecográficos del mapa neural, ya que dos magnitudes que no son estadísticamente independientes en la muestra pueden introducir confusión indirecta en sus correlaciones con otros parámetros del mapa neural.

#### 4.1.1.2 Parámetros ecográficos del mapa neural.

##### *Caracterización estadística de los parámetros categóricos del mapa neural.*

El ASN y el DMF son las dos magnitudes cuantitativas incluidas en el mapa neural. La muestra estadística para cada una de esas dos variables está constituida por las dos medidas (lado derecho (R) y lado izquierdo (L)) de las 100 personas que constituyen el grupo de control. De cada parámetro se disponen de algo menos de 200 valores, ya que existen casos en los que la medida no ha podido ser obtenida. Con carácter general, la distribución de cada parámetro queda descrito por su histograma, y en el caso de que la distribución corresponda a una gaussiana normal, su distribución queda caracterizada por su valor medio, como valor más representativo del parámetro, y su desviación

media, como medida de su dispersión. En la *sección 4.1.3* se analiza si la distribución de cada parámetro se puede considerar como una distribución gaussiana normal.

En las *tablas 4.2 y 4.3*, se muestran la descripción estadística de las medidas cuantitativas ecográficas del mapa neural para el grupo de control. En el *anexo 4.1*, se muestran los histogramas de la distribución de cada parámetro, así como otras magnitudes estadísticas adicionales.

*Tabla 4.2: Descripción estadística básica de los valores del ASN ( $\text{mm}^2$ ) del mapa neural en el grupo de control.*

ASN	N	Media ( $\text{mm}^2$ )	Desv.Std. ( $\text{mm}^2$ )
C5	194	8,32	2,580
C6	195	11,87	3,779
C7	193	12,79	4,245
C8	147	11,17	3,881
NM brazo	189	9,04	2,492
NC brazo	190	7,61	3,028
NR brazo	190	4,68	1,475
NM antebrazo	192	7,06	2,032
NC antebrazo	191	5,84	1,834
NR fosa	190	5,80	2,008
NT	199	12,35	4,134
CPI	194	23,12	9,410
CPE	193	7,97	2,664
Sural	192	3,03	1,134

*Tabla 4.3: Descripción estadística básica de los valores del DMF (mm) del mapa neural en el grupo de control.*

DMF	N	Media (mm)	Desv.Std. (mm)
NM brazo	190	1,386	0,359
NC brazo	188	1,249	0,341
NR brazo	188	1,449	0,377
NM antebrazo	188	0,875	0,180
NC antebrazo	189	0,786	0,164
NR fosa	189	0,902	0,204
NT	198	0,877	0,232
CPI	194	1,254	0,294
CPE	193	1,303	0,389

### *Sesgos en la inferencia estadística a la población.*

La caracterización estadística de la población de referencia, en base a la muestra de control, se realiza en dos fases. En primer lugar, se infiere el valor medio (como valor más representativo) y la desviación estándar (como medida de la dispersión) de la

población, como el valor medio y la desviación estándar evaluada en la muestra de control. Y, en segundo lugar, se cualifica la incertidumbre que tienen estas magnitudes estadísticas para representar la distribución de los parámetros en la población, como consecuencia de los errores muestrales (esto es, la dispersión de los valores de las magnitudes estadísticas que resultan cuando se utilizan diferentes muestras extraídas de la misma población). La cualificación se especifica a través de los intervalos de confianza de las magnitudes estadísticas para el nivel de confianza del 95%. El intervalo de confianza de un parámetro es función entre otras características, del tamaño de la muestra de control y de la dispersión que muestran sus valores.

En el proceso de inferencia hay dos sesgos potenciales:

1. La muestra no ha sido construida por selección aleatoria de individuos en la población, sino por lotes de edad, y de entre personas “accesibles o cercanas” al Servicio de Radiodiagnóstico. Esto significa que, en la inferencia, el perfil demográfico de la muestra seleccionada por edades está distorsionado respecto a la pirámide poblacional de Cantabria, que se muestra en la tabla 4.4 y en la Figura 4.2. En la Sección 4.2.1, se analizan los valores de inferencia por rango de edad, el cual cualifica este sesgo.

*Tabla 4.4: Distribución de hombres y mujeres por edades en Cantabria.*

Rango edad	Hombres		Mujeres		Rango edad	Hombres		Mujeres	
>85	-	-	-	-	40-44	25172	4,33%	24660	4,24%
80-84	7553	1,30%	11255	1,93%	35-39	21115	3,63%	20839	3,58%
75-79	9060	1,56%	11587	1,99%	30-34	15761	2,71%	15713	2,70%
70-74	13764	2,37%	15930	2,74%	25-29	13423	2,31%	12784	2,20%
65-69	16649	2,86%	18246	3,14%	20-24	12380	2,13%	11472	1,97%
60-64	19960	3,43%	20762	3,57%	15-19	13316	2,29%	12645	2,17%
55-59	21563	3,71%	22557	3,88%	10-14	14872	2,56%	13793	2,37%
50-54	22810	3,92%	22921	3,94%	05-09	14117	2,43%	12906	2,22%
45-49	23608	4,06%	23528	4,05%	00-04	11025	1,90%	10582	1,82%

(<https://datosmacro.expansion.com/demografia/estructura-poblacion/espana-comunidades..>)

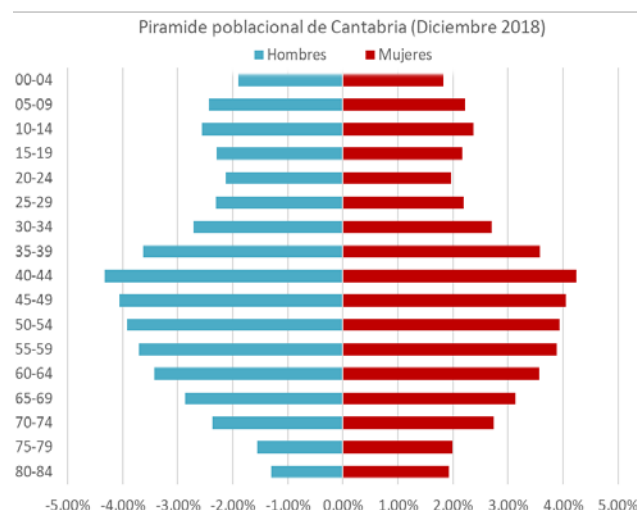


Figura 4.3 Árbol poblacional de Cantabria (Diciembre, 2018).

- El conjunto de medidas incluidas en el grupo de control contiene dos medidas por cada persona, y como se muestra en la *tabla 4.5*, existe una correlación apreciable entre las medidas del lado derecho y del lado izquierdo de cada persona. Esta correlación reduce la variabilidad de los valores en la muestra.

Tabla 4.5: Coeficiente de correlación de Pearson ( $R$ ) entre las medidas del lado derecho e izquierdo del mapa neural en el grupo de control.

ASN	R-Pearson Derecha vs Izquierda
C5	0,592
C6	0,586
C7	0,627
C8	0,555
NM_brazo	0,753
NC_brazo	0,639
NR_brazo	0,554
NM_antebrazo	0,687
NC_antebrazo	0,664
NR_fosa	0,618
NT	0,721
CPI	0,703
CPE	0,611
Sural	0,569

Para evitar este sesgo, se plantean tres opciones para reorganizar el grupo de datos sobre el que se aplican las herramientas estadísticas:

- *Unión  $R$  y  $L$* : Se considera como muestra de datos de un parámetro el conjunto de las medidas derecha e izquierda del parámetro en cada

persona del grupo de control. El nuevo grupo utiliza la totalidad de la información disponible, aunque entre sus datos se introduce la correlación interna que se trata evitar.

- *Sólo R o sólo L*: Se considera como muestra de datos al conjunto de valores de la muestra que corresponden a un determinado lado (derecha o izquierda). Con esta organización, se elimina la correlación entre las dos medidas del mismo individuo, aunque se incrementa los intervalos de confianza de las magnitudes inferidas al hacer uso de sólo la mitad de la información disponible.
- *Media R y L*: Se considera como muestra de datos para el análisis estadístico, las medias de los valores del lado derecho y del lado izquierdo de cada parámetro y de cada individuo. De esta forma, se elimina el sesgo de correlación por lateralidad (hay un valor por individuo del grupo de control), y se hace uso de todas las medidas disponibles en el grupo de control.

Como ejemplo, en la *tabla 4.6*, se muestran los efectos de las cuatro opciones para el caso de la raíz C6.

*Tabla 4.6: Efectos sobre diversas magnitudes estadísticas del nervio C6 al utilizar las cuatro opciones de construir el grupo de trabajo.*

Correlacion R vs L (R Pearson)	0,586			
	Unión R y L	Medias R y L	Sólo R	Sólo L
Número muestras	195	97	98	97
Valor medio	11,88	11,88	12,16	11,57
%Error media muestral	4,46%	5,63%	6,61%	5,96%
IC (95%) de la media	[11,33..12,40]	[11,19..12,55]	[11,35..12,98]	[10,87..12,27]
Desv. Estándar	3,779	3,361	4,061	3,467
%Error desv. est. muestral	10,91%	14,41%	14,34%	14,41%
IC (95%) de la desv. Est.	[3,44..4,20]	[2,95..3,91]	[3,56..4,73]	[3,04..4,04]

*En azul la opción elegida para este trabajo.*

Comparando los resultados de aplicar las cuatro opciones de agrupamiento de la muestra, se llega a las siguientes conclusiones:

- El valor más representativo (valor medio) de la población que se infiere por cualquiera de las cuatro opciones es equivalente. Las opciones “Unión R y L” y “Media R y L”, que utilizan todas las medidas disponibles, dan exactamente el mismo valor. Las opciones “Sólo R” y “Sólo L”, que utilizan la mitad de las medidas, dan valores ligeramente diferentes porque corresponden a diferentes muestras, pero ambas se encuentran dentro del error muestral previsto.
- La desviación estándar de la población que se infiere por cualquiera de las cuatro opciones son ligeramente diferentes, pero todas ellas se encuentran dentro del intervalo de confianza que introduce el error muestral.
- Las diferencias entre las opciones se encuentran en los errores muestrales y en la amplitud de los intervalos de confianza, que son especialmente influidos por el número de medidas en la muestra. La opción “Unión R y L” tiene más muestras y por tanto unos errores muestrales más bajo y unos intervalos de confianza más estrechos. Las tres opciones restantes, tienen aproximadamente la mitad de los valores, y por ello, un error muestral y un intervalo de confianza más amplios.

Como conclusión, decidimos utilizar la opción “Media R y L” en el resto del trabajo. De esta forma, la inferencia de los valores de los parámetros cuantitativos ASN y DMF de la muestra de control a la población es estadísticamente más ajustada, al hacer uso de la totalidad de las medidas disponibles y no introducir el sesgo por la duplicidad de muestras por persona del grupo de control.

Es importante remarcar que este análisis infiere a la población únicamente los valores medios y las desviaciones estándar. Para otros análisis potenciales del mapa neural, los requisitos pueden ser diferentes, y estará justificado construir la muestra de análisis con otros criterios. Por ejemplo, cuando la hipótesis que se trata de validar corresponde a la correlación de dos parámetros del mismo

individuo, se utilizan en ese caso la correlación del lado derecho y del lado izquierdo de forma independiente.

En el *anexo 4.1*, se ha incluido la descripción estadística de la muestra y en la *sección 4.1.3* se describen los valores inferidos por ella en la población.

#### 4.1.2 Análisis de la normalidad estadística de las distribuciones.

En este apartado se analiza si las distribuciones de los valores de los parámetros cuantitativos de la muestra de control pueden ser calificadas como gaussianas o normales. Es importante resaltar que la normalidad es un modelo matemático abstracto de un fenómeno aleatorio, y que en la naturaleza no es satisfecho estrictamente por ningún fenómeno. El objetivo de esta sección es determinar si la distribución de valores de cada parámetro es lo suficientemente próximo a un modelo gaussiano, para que al aplicarle técnicas paramétricas se obtengan resultados con la precisión que se necesita.

Para inferir, a partir de una muestra, la normalidad o no de la población, se han propuesto muchas pruebas basadas en diferentes características de las distribuciones gaussianas (248). La aplicación de una u otra dependen de las características de la muestra, del tipo del parámetro y de su distribución.

En el caso de los parámetros cuantitativos del mapa neural, hay tres características que condicionan qué técnicas de análisis de normalidad pueden ser aplicadas:

- Un alto error de cuantificación en la medida de los parámetros. El parámetro ASN tiene valores medios comprendidos entre 3 y 30 mm<sup>2</sup> según el nervio de que se trate, mientras que su medida utilizando ecografía tiene una resolución de 1 mm<sup>2</sup>. Esto implica que los valores del ASN en la muestra están expresados con un grupo reducido de valores enteros, y no por una escala de valores reales continuos (como exige una distribución normal gaussiana). De igual forma, los parámetros DMF tienen valores de escasos milímetros y el método de medida tiene una resolución de 0,1 mm.
- Un sesgo por truncamiento de los valores negativos. Los valores de la muestra corresponden a magnitudes de área y longitud que son siempre positivas. Por

ello, difieren por truncamiento en el cero de una distribución gaussiana que requiere un rango de valores entre  $-\infty$  a  $+\infty$ .

- Un número de valores para cada parámetro del mapa neural en el rango de 100. Este número es, en general, suficiente para que la sensibilidad de las pruebas de normalidad sea alta. Cuando el análisis requiere segmentar la muestra en grupos parciales (por ejemplo, jóvenes con edad inferior a 20 años), el número de muestras en cada grupo es menor y la sensibilidad de la prueba de normalidad se reduce.

Utilizando la estrategia propuesta por Ghasemi et al. (248), en este proyecto se aplican tres criterios de normalidad a cada parámetro de la muestra. Si con dos de ellos no se rechaza la normalidad con un nivel de confianza del 95%, se admite como distribución gaussiana normal. Los criterios utilizados son, como se explica en el capítulo de material y métodos, el test de K-S, linealidad del diagrama Q-Q, y el ajuste del histograma a la distribución gaussiana.

Como ejemplo explicativo de estas pruebas, se describe su aplicación a la verificación de la normalidad gaussiana del ASN del nervio raíz C6.

#### *Aplicación de la prueba de Kolmogorov-Smirnov (K-S) al ASN de C6*

Se aplica a la prueba K-S a los datos de ASN de C6, al que se ha sumado un valor aleatorio con distribución uniforme y con rango  $[-0,25..0,25]$ . El resultado que se obtiene utilizando SPSS se muestra en la figura 4.4.

Resumen de contrastes de hipótesis				
	Hipótesis nula	Prueba	Sig.	Decisión
1	La distribución de C6 es normal con la media 11,876 y la desviación estándar 3,36.	Prueba de Kolmogorov-Smirnov para una muestra	,200 <sup>1,2</sup>	Conserve la hipótesis nula.

Se muestran significaciones asintóticas. El nivel de significancia es ,05.

<sup>1</sup> Lilliefors corregido

<sup>2</sup> Este es un límite inferior de la verdadera significancia.

*Figura 4.4 Resultados SPSS de aplicar la prueba K-S de normalidad al ASN de C6.*

El índice de significación es  $\text{Sign}_{K-S}=0.200>0.05$ , por lo que la hipótesis nula no puede ser rechazada, (esto es, la distribución puede ser considerada normal).



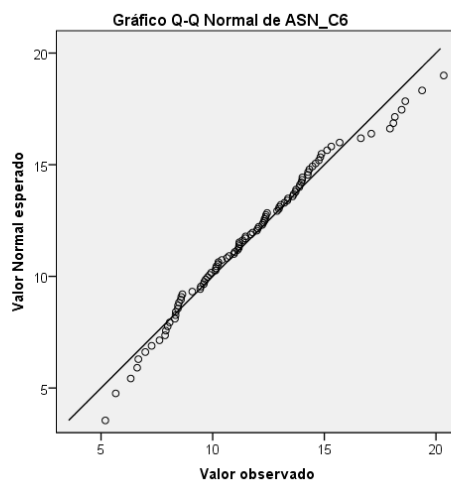


Figura 4.5. Diagrama Q-Q de los valores ASN de C6.

En la figura 4.5 muestra el diagrama Q-Q, que se obtiene utilizando la herramienta SPSS sobre los datos de ASN del nervio C6. Tiene un ajuste lineal razonable. Las diferencias significativas sólo aparecen en los cuartiles extremos. Por ello, la distribución se admite como normal.

#### Ajuste a la distribución gaussiana

En la figura 4.6 se muestra una tabla de estadística descriptiva que incluye los valores de asimetría y curtosis que se obtienen utilizando la herramienta SPSS. Como información interpretativa, también se muestra el histograma de la distribución de los parámetros con la correspondiente curva normal superpuesta.

En base a las métricas obtenidas, se evalúan las puntuaciones z-score y los correspondientes índices de significación estadística  $\text{Sign}_{\text{Asimetría}}$  y  $\text{Sign}_{\text{Curtosis}}$ :

$$Z_{\text{Asimetría}} = \frac{\text{Asimetría}}{SE_{\text{Asimetría}}} = 1,910 \quad s_{\text{Asimetría}} = 1 - 2G_{\text{NormalEstándar}}(Z_{\text{Asimetría}}) = 0.060$$

$$Z_{\text{Curtosis}} = \frac{\text{Curtosis}}{SE_{\text{Curtosis}}} = 0,113 \quad s_{\text{Curtosis}} = 1 - 2G_{\text{NormalEstándar}}(Z_{\text{Curtosis}}) = 0.375$$

Se comprueba que ambos índices de significación estadística  $s_{\text{Asimetría}} = 0.060 > 0.05$  y  $s_{\text{Curtosis}} = 0.375 > 0.05$ , por tanto, no puede rechazarse que la distribución sea normal.

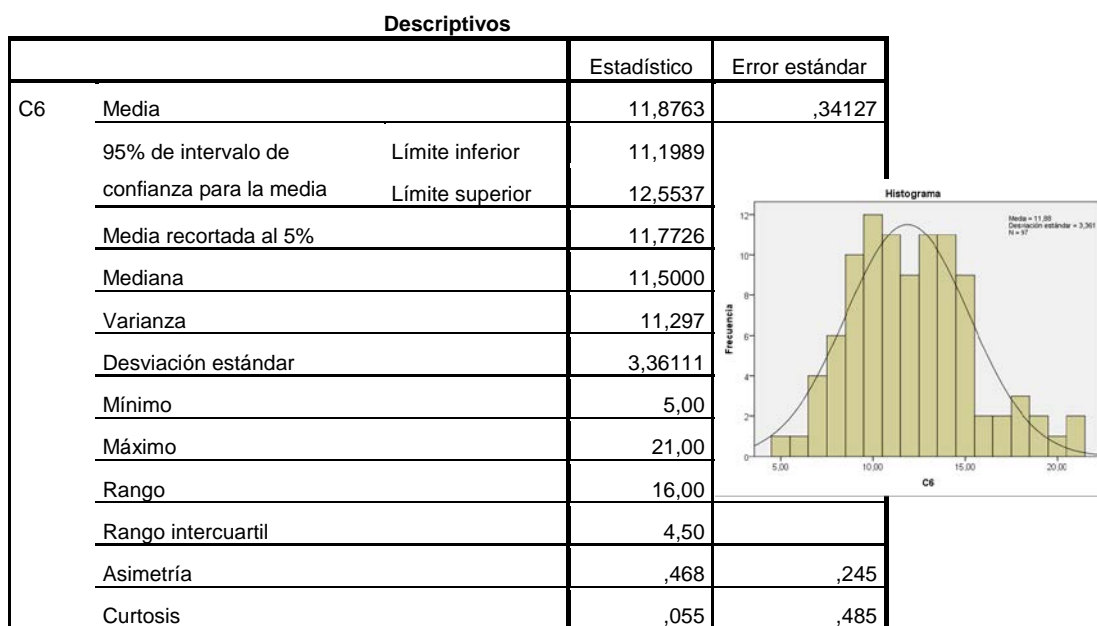


Figura 4.6. Asimetría y curtosis de los valores ASN de C6 para valorar la normalidad.

En la *tabla 4.7*, se integran los tres criterios y se concluye que la distribución de los valores ASN de C6 se puede considerar como una distribución gaussiana normal.

Tabla 4.7: Valoración de la normalidad del parámetro ASN6 del mapa neural.

	Prueba K-S	Diagrama Q-Q	Ajuste a distribución normal						Valoración global
	Sign. (95%)	Lineal	Asimetría	SE <sub>Asimetría</sub>	Sign.(95%)	Curtosis	SE <sub>Curtosis</sub>	Sign.(95%)	
ASN C6	0,200	SI	0,468	0,245	0,060	0,055	0,485	0,910	NORMAL

En la *tabla 4.8* y *tabla 4.9* se muestran los resultados de aplicar el análisis de normalidad a las magnitudes cuantitativas del mapa neural.

Del análisis resulta que las ASN de las raíces cervicales nerviosas y de los nervios periféricos en las extremidades que siguen una distribución normal son: todas las raíces nerviosas cervicales, el NM en el brazo y antebrazo, el NC en el antebrazo, el NR en el brazo y antebrazo, el CPI y el CPE medidos en el hueco poplíteo. Sin embargo, el NC en el brazo, el NT y el sural en el tobillo debe considerarse que siguen una distribución no normal. En cuanto a los valores de DMF, sólo algunas de las distribuciones pueden ser consideradas normales: la del NR en el brazo, NM y NR en el antebrazo y CPI.

Como a lo largo del estudio, los parámetros de los diferentes nervios van a ser comparados unos con otros, siendo sus distribuciones unas normales y otras no, se sigue el criterio de aplicar a todas ellas técnicas paramétricas como si todas fuesen normales,

lo que facilita la comparación de los resultados, y posteriormente se validan los resultados con técnicas no paramétricas que son válidas para todas las distribuciones.

Tabla 4.8: Valoración de la normalidad en la distribución de los valores de ASN.

ASN	Prueba K-S	Diagrama Q-Q	Ajuste a distr. Normal						Valoración
	$s_{K-S}(95\%)$	Lineal	Asimetría	$SE_{Asimetría}$	$s_{Asimetría}(95\%)$	Curtosis	$SE_{Curtosis}$	$s_{Curtosis}(95\%)$	Global
C5	0,126	SI	0,379	0,246	0,12	0,139	0,488	0,78	NORMAL
C6	0,200	SI	0,468	0,245	0,06	0,055	0,485	0,91	NORMAL
C7	0,200	SI	0,421	0,246	0,09	0,060	0,488	0,90	NORMAL
C8	0,200	SI	1,438	0,287	0,00	3,783	0,566	0,00	NORMAL
NM brazo	0,200	SI	0,400	0,249	0,11	-0,036	0,493	0,94	NORMAL
NC brazo	0,011	NO	1,193	0,247	0,00	2,316	0,49	0,00	NO NORMAL
NR brazo	0,200	SI	0,261	0,247	0,29	0,061	0,49	0,90	NORMAL
NM antebrazo	0,200	SI	0,056	0,246	0,82	-0,117	0,488	0,81	NORMAL
NC antebrazo	0,148	SI	0,707	0,247	0,00	1,538	0,49	0,00	NORMAL
NR fosa	0,200	SI	0,488	0,247	0,05	-0,032	0,49	0,95	NORMAL
NT	0,013	SI	0,675	0,243	0,01	0,484	0,481	0,31	NO NORMAL
CPI	0,200	SI	0,686	0,245	0,01	1,526	0,485	0,00	NORMAL
CPE	0,200	SI	0,449	0,246	0,07	0,423	0,488	0,39	NORMAL
Sural	0,020	SI	0,522	0,247	0,03	0,100	0,49	0,84	NO NORMAL

**Sign<sub>K-S</sub> (95%):** Significación estadística de la hipótesis nula la distribución es Gaussiana. Si >0.05 (azul) no puede rechazarse que la distribución es gaussiana.

**Diagrama Q-Q Lineal:** Subjetivamente se aprecia que el diagrama Q-Q se ajusta al de una distribución gaussiana.

**Sign<sub>Asimétrica</sub> (95%):** Significación estadística de la hipótesis nula la distribución es Gaussiana por su asimetría. Si >0.05 (azul) no puede rechazarse que la distribución es gaussiana.

**Sign<sub>Curtosis</sub> (95%):** Significación estadística de la hipótesis nula la distribución es Gaussiana por su curtosis. Si >0.05 (azul) no puede rechazarse que la distribución es gaussiana.

**Valoración global:** La distribución estadística del parámetro puede ser considerada gaussiana normal (azul).

Tabla 4.9: Valoración de la normalidad en la distribución de los valores de DMF.

DMF	Prueba K-S	Diagrama Q-Q	Ajuste a distr. Normal						Valoración
	$s_{K-S}(95\%)$	Lineal	Asimetría	$SE_{Asimetría}$	$s_{Asimetría}(95\%)$	Curtosis	$SE_{Curtosis}$	$s_{Curtosis}(95\%)$	Global
NM brazo	0,000	NO	1,423	0,249	0,000	3,124	0,493	0,000	NO NORMAL
NC brazo	0,009	NO	1,434	0,177	0,000	3,627	0,353	0,000	NO NORMAL
NR brazo	0,200	SI	0,187	0,247	0,450	-0,708	0,490	0,150	NORMAL
NM antebrazo	0,055	SI	0,489	0,247	0,050	-0,033	0,490	0,950	NORMAL
NC antebrazo	0,015	SI	0,634	0,247	0,010	1,031	0,480	0,030	NO NORMAL
NR fosa	0,200	SI	0,009	0,247	0,970	0,098	0,490	0,840	NORMAL
NT	0,007	SI	0,341	0,247	0,170	1,096	0,481	0,020	NO NORMAL
CPI	0,012	SI	0,480	0,245	0,050	-0,109	0,485	0,820	NORMAL
CPE	0,005	NO	0,890	0,245	0,000	1,346	0,485	0,010	NO NORMAL

**Sign<sub>K-S</sub> (95%):** Significación estadística de la hipótesis nula la distribución es Gaussiana. Si >0.05 (azul) no puede rechazarse que la distribución es gaussiana.

**Diagrama Q-Q Lineal:** Subjetivamente se aprecia que el diagrama Q-Q se ajusta al de una distribución gaussiana.

**Sign<sub>Asimétrica</sub> (95%):** Significación estadística de la hipótesis nula la distribución es Gaussiana por su asimetría. Si >0.05 (azul) no puede rechazarse que la distribución es gaussiana.

**Sign<sub>Curtosis</sub> (95%):** Significación estadística de la hipótesis nula la distribución es Gaussiana por su curtosis. Si >0.05 (azul) no puede rechazarse que la distribución es gaussiana.

**Valoración Global:** La distribución estadística del parámetro puede ser considerada normal gaussiana

### 4.1.3 Inferencia estadística de los valores a la población.

En la *tabla 4.10* (ASN) y *tabla 4.11* (DMF) se enumeran los parámetros cuantitativos del mapa neural que se estiman para la población. Para cada uno de ellos, se indica el valor medio y la desviación estándar que se infiere para la población, así como sus cualificaciones a través de los errores relativos muestrales y los intervalos de confianza (95%) que resultan de las características de la muestra desde los que se han inferido. Los %Error muestrales de la media y de la desviación estándar representan la cota de los errores relativos que se cometen en la inferencia del valor como consecuencia de la muestra concreta que se utiliza.

*Tabla 4.10: Valor medio, desviación estándar e intervalo de incertidumbre del ASN inferidos a la población.*

ASN	N	Media			Desviación estándar		
		Valor	%Error	IC(95%)	Valor	%Error	IC (95%)
C5	96	8,328	5,52%	[7,863..8,794]	2,297	14,49%	[2,41..3,19]
C6	97	11,876	5,63%	[11,199..12,554]	3,361	14,41%	[3,56..4,73]
C7	96	12,786	6,02%	[12,699..13,566]	3,847	14,49%	[3,67..4,87]
C8	70	11,200	7,73%	[10,378..12,022]	3,447	17,00%	[3,32..4,63]
NM_br	94	9,032	5,23%	[8,553..9,510]	2,336	14,65%	[2,03..2,71]
NC_br	95	7,605	7,23%	[7,048..8,162]	2,734	14,57%	[2,82..3,76]
NR_br	95	4,679	5,57%	[4,415..4,943]	1,296	14,57%	[1,36..1,82]
NM_ab	96	7,057	5,20%	[6,686..7,429]	1,834	14,49%	[1,96..2,61]
NC_ab	95	5,863	5,60%	[5,531..6,196]	1,632	14,57%	[1,77..2,36]
NR_Fosa	95	5,800	6,27%	[5,432..6,168]	1,808	14,57%	[1,75..2,33]
NT	99	12,379	6,07%	[11,618..13,140]	3,816	14,26%	[3,83..5,07]
CPI	97	23,119	7,48%	[21,367..24,870]	8,691	14,41%	[8,66..11,51]
CPE	96	7,974	6,02%	[7,488..8,460]	2,400	14,49%	[2,33..3,1]
Sural	95	3,037	6,66%	[2,832..3,242]	1,006	14,57%	[1,07..1,43]

**IC (95%):** Intervalo de confianza del valor de la media y desviación estándar para un nivel de confianza del 95%.

**%Error:** Tanto por ciento de error relativo muestral.

En estas tablas, los %Error muestral de la media y de la desviación estándar se evalúan por las expresiones:

$$\%E_{Media(95\%)} = \frac{Z_{0.05}\sigma}{\sqrt{N}\mu} \quad \%E_{Desv.Est.(95\%)} = \frac{1}{2} \left( \sqrt{\frac{\chi^2_{\alpha,v}}{\chi^2_{1-\beta,v}}} - 1 \right)$$

**Tabla 4.11: Valor medio, desviación estándar dispersión e intervalos de incertidumbre del DMF inferidos a la población.**

DMF	N	Media			Desviación estándar		
		Valor	%Error	IC(95%)	Valor	%Error	IC(95%)
NM_br	95	1,386	5,21%	[1,313..1,459]	0,359	14,57%	[0,31..0,42]
NC_br	94	1,249	5,52%	[1,179..1,319]	0,341	14,65%	[0,30..0,40]
NR_br	95	1,452	5,22%	[1,376..1,529]	0,377	14,57%	[0,33..0,44]
NM_ab	95	0,873	4,14%	[0,837..0,910]	0,180	14,57%	[0,16..0,21]
NC_ab	95	0,784	4,22%	[0,751..0,818]	0,164	14,57%	[0,14..0,19]
NR_fosa	95	0,902	4,54%	[0,861..0,944]	0,204	14,57%	[0,18..0,24]
NT	99	0,877	5,22%	[0,831..0,924]	0,232	14,26%	[0,20..0,27]
CPI	97	1,254	4,67%	[1,195..1,313]	0,294	14,41%	[0,26..0,34]
CPE	97	1,303	5,94%	[1,225..1,381]	0,389	14,41%	[0,34..0,45]

**IC (95%):** Intervalo de confianza del valor de la media y desviación estándar para un nivel de confianza del 95%.

**%Error:** Tanto por ciento de error relativo muestral.

En las *tablas 4.10 y 4.11* se comprueba que los errores relativos muestrales de todos los parámetros son inferiores a las cotas que se establecieron en la fase de diseño de este proyecto. Estas fueron: un 10% para la inferencia de sus valores medios y del 20% para la inferencia de sus desviaciones estándares, por lo que los objetivos propuestos en la fase de diseño han sido cumplidos.

#### *Descripción estadística de los parámetros categóricos del mapa neural.*

En la *tabla 4.12*, se muestra la tasa y probabilidad de ocurrencia y los intervalos del 95% de confianza poblacionales para cada uno de los parámetros categóricos del mapa neural. Se excluyen los nervios en la tabla de valoración del margen, ya que en el 100% fue descrito como normal, y las raíces en la tabla de valoración vascular, ya que no se realizó esa valoración.

Las tablas de contingencia corresponden a la muestra de control, y sólo pueden ser inferidos a la población de forma orientativa ya que la muestra no es aleatoria. Sí podrían inferirse relaciones estadísticamente significativas entre parámetros categóricos y cuantitativos siempre que se estén analizando correlaciones emparejadas dentro del mismo individuo de la muestra.

Tabla 4.12: Descripción estadística de los parámetros categóricos del mapa neural.

Margen										
	Normal			Borroso			Total			
C5	189	96,9%	[94,5%..99,3%]	6	3,1%	[0,7%..5,5%]	195			
C6	177	90,8%	[86,7%..94,8%]	18	9,2%	[5,2%..13,3%]	195			
C7	149	77,2%	[71,3%..83,1%]	44	22,8%	[16,9%..28,7%]	193			
C8	135	91,2%	[86,7%..95,8%]	13	8,8%	[4,2%..13,3%]	148			
Señal vascular										
	Normal			Presencia			Variante			Total
NM_br	188	99,5%	[98,4%..100,0%]	1	0,5%	[0,0%..1,6%]	0	0,0%	[0,0%..0,0%]	189
NC_br	183	96,3%	[93,6%..99,0%]	7	3,7%	[1,0%..6,4%]	0	0,0%	[0,0%..0,0%]	190
NR_br	189	99,5%	[98,4%..100,0%]	1	0,5%	[0,0%..1,6%]	0	0,0%	[0,0%..0,0%]	190
NM_ab	185	95,9%	[93,0%..98,7%]	3	1,6%	[0,0%..3,3%]	5	2,6%	[0,3%..4,8%]	193
NC_ab	188	97,9%	[95,9%..99,9%]	4	2,1%	[0,1%..4,1%]	0	0,0%	[0,0%..0,0%]	192
NR_fosa	190	99,5%	[98,5%..100,0%]	1	0,5%	[0,0%..1,5%]	0	0,0%	[0,0%..0,0%]	191
NT	176	88,4%	[84,0%..92,9%]	23	11,6%	[7,1%..16,0%]	0	0,0%	[0,0%..0,0%]	199
CPI	169	87,1%	[82,4%..91,8%]	25	12,9%	[8,2%..17,6%]	0	0,0%	[0,0%..0,0%]	194
CPE	154	79,8%	[74,1%..85,5%]	14	7,3%	[3,6%..10,9%]	25	13,0%	[8,2%..17,7%]	193
Patrón fascicular										
	Monofascicular			Oligofascicular			Multifascicular			Total
C5	192	99,0%	[97,5%..100,0%]	0	0,0%	[0,0%..0,0%]	2	1,0%	[0,0%..2,5%]	194
C6	192	98,5%	[96,7%..100,0%]	1	0,5%	[0,0%..1,5%]	2	1,0%	[0,0%..2,4%]	195
C7	192	99,5%	[98,5%..100,0%]	0	0,0%	[0,0%..0,0%]	1	0,5%	[0,0%..1,5%]	193
C8	147	100,0%	[100,0%..100,0%]	0	0,0%	[0,0%..0,0%]	0	0,0%	[0,0%..0,0%]	147
NM_br	8	4,2%	[1,4%..7,1%]	6	3,2%	[0,7%..5,7%]	175	92,6%	[88,9%..96,3%]	189
NC_br	7	3,7%	[1,0%..6,4%]	2	1,1%	[0,0%..2,5%]	181	95,3%	[92,2%..98,3%]	190
NR_br	68	35,8%	[29,0%..42,6%]	69	36,3%	[29,5%..43,2%]	53	27,9%	[21,5%..34,3%]	190
NM_ab	0	0,0%	[0,0%..0,0%]	0	0,0%	[0,0%..0,0%]	192	100,0%	[100,0%..100,0%]	192
NC_ab	0	0,0%	[0,0%..0,0%]	0	0,0%	[0,0%..0,0%]	191	100,0%	[100,0%..100,0%]	191
NR_fosa	3	1,6%	[0,0%..3,4%]	7	3,7%	[1,0%..6,4%]	180	94,7%	[91,6%..97,9%]	190
NT	0	0,0%	[0,0%..0,0%]	0	0,0%	[0,0%..0,0%]	199	100,0%	[100,0%..100,0%]	199
CPI	0	0,0%	[0,0%..0,0%]	0	0,0%	[0,0%..0,0%]	194	100,0%	[100,0%..100,0%]	194
CPE	11	5,7%	[2,4%..9,0%]	54	28,0%	[21,6%..34,3%]	128	66,3%	[59,7%..73,0%]	193

#### 4.1.4 Justificación del tamaño muestral para la caracterización de la población.

En el diseño de la muestra, su tamaño fue establecido para obtener un 10% de máximo error relativo muestral del valor medio, y del 20% de máximo error relativo muestral de la desviación estándar.

En la *tabla 4.13* y *4.14* se muestran el máximo error que se comete en el ASN y en el DMF de los nervios del mapa neural, cuando se calculan en base a los datos de la muestra utilizada. Las expresiones para el cálculo de estos errores máximos son:

$$\%E_{Media(95\%)} = \frac{Z_{0.05}\sigma}{\sqrt{N}\mu} \quad \%E_{Desv.Est.(95\%)} = \sqrt{\frac{N-1}{\chi^2_{0.25}}}$$

Tabla 4.13: Errores relativos del valor medio y de la desviación estándar de la ASN.

ASN	N	Media	%e <sub>media</sub> (95%)	Desv.Est	%e <sub>DesvEst</sub> (95%)
C5	96	8,328	5,52%	2,297	14,49%
C6	97	11,876	5,63%	3,361	14,41%
C7	96	12,787	6,02%	3,847	14,49%
C8	70	11,200	7,73%	3,447	17,00%
NM brazo	94	9,032	5,23%	2,336	14,65%
NC brazo	95	7,605	7,23%	2,734	14,57%
NR brazo	95	4,679	5,57%	1,296	14,57%
NM antebrazo	96	7,057	5,20%	1,834	14,49%
NC antebrazo	95	5,863	5,60%	1,632	14,57%
NR fosa	95	5,800	6,27%	1,808	14,57%
NT	99	12,379	6,07%	3,816	14,26%
CPI	97	23,119	7,48%	8,691	14,41%
CPE	96	7,974	6,02%	2,400	14,49%
Sural	95	3,037	6,66%	1,006	14,57%

siendo  $\mu$  y  $\sigma$  la media y la desviación estándar estimada de la población,  $Z_{0.05}=1.96$  el valor que corresponde al nivel de confianza del 95% de una distribución normal estándar y  $\chi^2_{v,0.025}$  el valor de la distribución  $\chi^2$  que corresponde a una muestra de  $v=N-1$  grados de libertad.

Tabla 4.14: Errores relativos del valor medio y de la desviación estándar del DMF.

DMF	N	Media	%e <sub>media</sub> (95%)	Desv.Est	%e <sub>DesvEst</sub> (95%)
NM brazo	95	1,386	5,21%	0,359	14,57%
NC brazo	94	1,249	5,52%	0,341	14,65%
NR brazo	95	1,452	5,22%	0,377	14,57%
NM antebrazo	95	0,873	4,14%	0,180	14,57%
NC antebrazo	95	0,784	4,22%	0,164	14,57%
NR fosa	95	0,902	4,54%	0,204	14,57%
NT	99	0,877	5,22%	0,232	14,26%
CPI	97	1,254	4,67%	0,294	14,41%
CPE	97	1,303	5,94%	0,389	14,41%

En las tablas 4.13 y 4.14 se observa que los errores relativos de las medias están en el rango entre 5.23% y 7,73%, todos ellos por debajo del 10%, y así mismo los errores relativos de las desviaciones estándar están en el rango del 15%, también por debajo del

20% que se estableció como objetivo. Ambos conjuntos de errores confirman que el tamaño de la muestra es suficiente a este fin.



## 4.2 Demostración de hipótesis en base a los datos de la muestra de control

En esta segunda sección se usa el mapa neural para validar o refutar diferentes hipótesis sobre correlaciones existentes entre características morfológicas de las raíces cervicales y nervios periféricos en las extremidades descritos en él. El mapa neural proporciona decenas de parámetros cuantitativos y cualitativos, neurológicos y no neurológicos, de 100 personas de la población bajo estudio, que pueden considerarse normales (sin patología conocidas) y, por tanto, se puede utilizar para validar o refutar estadísticamente las diferentes hipótesis.

Esta sección no se ha planteado como una exploración sistemática de las correlaciones que pueden extraerse del mapa neural, sino que, a modo de “pruebas de concepto”, se abordan una serie de hipótesis planteadas en base a la morfología del SNP, y se proponen estrategias estadísticas que pueden utilizarse para su validación o refutación. El tratamiento que se utiliza es puramente estadístico y se deja para el siguiente capítulo su justificación en base a criterios anatómicos, funcionales, fisiológicos, etc.

En la *sección 4.2.1*, se analiza la correlación del ASN de las raíces nerviosas cervicales y de los nervios periféricos en las extremidades con la edad. Éste es el parámetro físico somático mejor representado en la muestra de control, ya que en su diseño se buscó que estuviera uniformemente distribuido en todo el rango de edades. En la *sección 4.2.2* se analiza la correlación del ASN de las raíces y nervios con el conjunto de parámetros físicos, en particular con la edad, el IMC y la altura. Si se tratan cada uno de ellos individualmente se pueden encontrar correlaciones que son estadísticamente significativas. Sin embargo, en la *sección 4.1.1* se comprobó que, en la muestra de control, estas magnitudes están correlacionadas, y el análisis se orienta a identificar con qué parámetros la correlación es directa, y con qué otras son reflejo indirecto de su correlación con los otros parámetros.

En la *sección 4.2.3*, se comprueba si el ASN de los nervios periféricos en las extremidades medidos en segmentos proximales son mayores que los distales. En la *sección 4.2.4* se comprueba si los DMF de las extremidades superiores son mayores que

los de las extremidades inferiores. Y en la *sección 4.2.5* se analiza si el ASN de los nervios cambia en base a lateralidad dominante (diestro, zurdo) de las personas.

En la *sección 4.2.6* se comprueba la hipótesis de que los fascículos de los nervios periféricos (y raíces en su caso) normales son homogéneamente hipoecoicos. En la *sección 4.2.7* se comprueba la tendencia al patrón monofascicular de los nervios periféricos en canales osteofibrosos explorados, en concreto el NR en el canal de torsión distal y el CPE en localización distal a la bifurcación del nervio ciático común y previo a su entrada en el túnel del peroneo. En la *sección 4.2.8* se comprueba la hipótesis de que las raíces cervicales y los nervios periféricos pueden presentar señal vascular, especialmente el CPE. Y, por último, en la *sección 4.2.9* se comprueba la hipótesis de que los márgenes de las raíces nerviosas cervicales y de los nervios periféricos en las extremidades de personas sanas están bien definidos.

## 4.2.1 Hipótesis: El ASN aumenta con la edad

### 4.2.1.1 Rango completo de edades

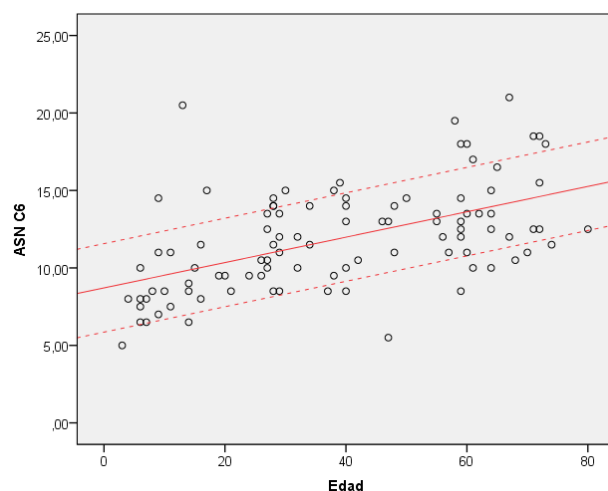
En esta sección se analiza la correlación entre el ASN de cada una de las raíces nerviosas cervicales y nervios periféricos en las extremidades del mapa neural, y la edad considerando el rango completo [0..80] años de edad.

La metodología de análisis estadístico utilizada, así como la interpretación de los resultados que se obtienen, se describe de forma detallada a través de su aplicación a los datos correspondientes al ASN de la raíz C6. Posteriormente, en la *tabla 4.15*, se describen los resultados equivalentes que corresponden a todos los segmentos nerviosos explorados.

En la *figura 4.7 (a)* se muestra un diagrama de dispersión, con los valores del ASN de la raíz C6 respecto a la edad para las 96 personas con datos válidos para el ASN de C6 en la muestra. En la *figura 4.7 (b)* se muestra una tabla con los resultados que genera la herramienta SPSS cuando se realiza el análisis de regresión lineal de los valores del ASN de C6 frente a la edad. El significado de estos resultados es:

- $\alpha_{\text{ASN/año}} = 0,082 \text{ mm}^2/\text{año}$ : Representa la tasa de crecimiento del ASN con la edad.

- $I.C.\alpha(95\%)=[0.055 \dots 0.108] \text{ mm}^2/\text{año}$ : Intervalo de confianza de la tasa  $\alpha_{\text{ASN/año}}$ . Intervalo en el que puede variar la tasa  $\alpha_{\text{ASN/año}}$  en la población, en el 95% de las posibles muestras que pueden ser extraídas de ella. Si el intervalo no contiene el valor 0, significa que la tasa es positiva (el ASN crece con la edad) con el nivel de confianza del 95%,



a)

ASN	N	$\alpha_{\text{ASN/año}}$ ( $\text{mm}^2/\text{año}$ )	I.C. $\alpha(95\%)$ ( $\text{mm}^2/\text{año}$ )	$\text{Sign}_R(95\%)$	Err. Estd. ( $\text{mm}^2$ )	R	$R^2(\%)$	Coef. Durbin-Watson
C6	96	0,082	[0,055..0,108]	0,000	2,856	0,534	28,60%	1,530

b)

Figura 4.7. Resultados de la regresión lineal de los valores ASN del nervio C6 con la edad. Diagrama de dispersión y recta de regresión lineal. b) Resultados de la regresión.

- $\text{Err. Estd.}=2,856 \text{ mm}^2$ : Error estándar medio entre los valores de  $\text{ASN}_{\text{C6}}$  y la recta que representa el modelo de regresión.
- $\text{Sign}_R(95\%)=0.000<0.005$ : Representa el índice de significación estadística de la hipótesis nula  $H_0$ : “ASN no está correlacionada con la edad (R puede ser 0)”. Al ser menor de 0.05  $H_0$  debe ser rechazada con un nivel de confianza del 95% y la hipótesis alternativa  $H_1$ : el ASN de C6 tiene una correlación con la edad es estadísticamente significativa.
- $R=0.534$ : Coeficiente de ajuste de Pearson que cualifica el ajuste de los valores a la recta de regresión.  $R>0$  representa que  $\text{ASN}_{\text{C6}}$  aumenta con la edad.
- $R^2(\%)=0.286=28.6\%$ , se puede interpretar como que el 28.6% de la variación observada en los valores del ASN de la muestra, puede justificarse estadísticamente por la variación de la edad.

- Durbin-Watson= 1,530: Coeficiente que cuando su valor está comprendido entre 1.0 y 2.0 indica que los errores de la regresión satisfacen una estadística de distribución normal razonable.

En la *tabla 4.15*, se describen los valores de las métricas que describen la correlación de cada raíz nerviosa cervical y nervio periférico en las extremidades con la edad. En el *anexo 4.II*, se muestran las gráficas que describen estas correlaciones.

*Tabla 4.15: Correlación de la ASN con la edad (rango completo).*

ASN	N	$\alpha_{ASN/año}$ (mm <sup>2</sup> /año)	I.C.(95%) $\alpha_{ASN/año}$ (mm <sup>2</sup> /año)	Sign(95%)	Err. Estd. (mm <sup>2</sup> )	R	R <sup>2</sup> (%)
C5	95	0,054	[0,035.. 0,072]	0,000	1,986	0,511	26,10%
C6	96	0,082	[0,055..0,108]	0,000	2,856	0,534	28,60%
C7	95	0,089	[0,057..0,120]	0,000	3,342	0,503	25,30%
C8	69	0,102	[0,067..0,136]	0,000	2,817	0,585	34,20%
NM brazo	93	0,054	[0,035..0,073]	0,000	2,021	0,510	26,00%
NC brazo	94	0,074	[0,053..0,095]	0,000	2,218	0,590	34,90%
NR brazo	94	0,028	[0,017..0,038]	0,000	1,155	0,463	21,40%
NM antebrazo	95	0,04	[0,025..0,055]	0,000	1,613	0,484	23,40%
NC antebrazo	94	0,048	[0,036..0,060]	0,000	1,255	0,644	41,50%
NR fosa	94	0,046	[0,032..0,060]	0,000	1,511	0,556	30,90%
NT	98	0,102	[0,074..0,130]	0,000	3,103	0,588	34,50%
CPI	96	0,234	[0,168..0,300]	0,000	7,078	0,586	34,40%
CPE	95	0,074	[0,057..0,091]	0,000	1,805	0,664	44,10%
Sural	94	0,015	[0,005..0,024]	0,002	0,962	0,309	9,60%

N Grados de libertad en la regresión (Tamaño muestral -1)

$\alpha_{ASN/año}$  Tasa de variación del ASN con la edad.

I.C.(95%) Intervalo de confianza para un nivel del 95% de la tasa de dependencia del ASN con la edad.

Sign(95%) Significación de la tasa de crecimiento del ASN con la edad.

Err.Estd Desviación estándar de las diferencias entre los datos y los valores predichos por el modelo.

R Coeficiente R de Pearson que describe el ajuste del modelo con los datos.

En la *tabla 4.15* se observa que en todas las raíces cervicales y los nervios periféricos de las extremidades, existe un crecimiento positivo del ASN con la edad que es siempre estadísticamente significativo con un nivel de confianza del 95% (en todos los casos Sign(95%)= 0.000). El tanto por ciento de la variabilidad del ASN que se justifica estadísticamente por la variación de la edad se encuentra en el rango entre el 20% y el 40%, salvo en el ASN del nervio sural que es de un 9,6% -al tener el nervio sural un valor medio muy bajo (2,86 mm<sup>2</sup>), su error de cuantificación (1 mm<sup>2</sup>) es muy significativo (35%).

#### *Justificación del tamaño muestral*

En este apartado se comprueba que la muestra con  $N \sim 100$  valores es suficientemente para asegurar que el crecimiento del ASN de los nervios del mapa

neural con la edad descrita en la *tabla 4.14*, es estadísticamente significativa, esto es, no son consecuencia de la muestra de control específica utilizada.

El número de valores en la muestra determina el error de incertidumbre  $R_\delta$  del coeficiente  $R$  de Pearson que cualifica el ajuste en una regresión lineal. En las siguientes expresiones se muestran la relación directa e inversa que existe entre el tamaño muestral  $N$  y el error de incertidumbre  $R_\delta$  para un nivel de confianza del 95% (249). En la *tabla 4.16*, se aplica estas relaciones a un conjunto de valores de tamaño muestral.

$$N = \left( \frac{z_{1-\alpha/2} + z_{1-\beta}}{\frac{1}{2} \ln \left( \frac{1+R_\delta}{1-R_\delta} \right)} \right)^2 + 3 \iff R_\delta = \frac{e^{\frac{z_{1-\alpha/2} + z_{1-\beta}}{\sqrt{N-3}}} - 1}{e^{\frac{z_{1-\alpha/2} + z_{1-\beta}}{\sqrt{N-3}}} + 1} \quad \text{siendo: } \begin{matrix} Z_{0,975} = 1,960 \\ Z_{0,90} = 1,645 \end{matrix}$$

Así, en una muestra con  $N=100$  el error de cuantificación es  $R_\delta=0,26$ , por lo que, si en la muestra se evalúa un ajuste  $R=0,5$ , se infiere que en la población de donde procede la muestra la correlación entre las magnitudes relacionadas tienen un ajuste que fluctúa en el intervalo  $[R - R_\delta = 0,24..R + R_\delta = 0,74]$  para el 95% de las muestras que se puedan tomar de la población.

*Tabla 4.16: Error muestral  $R_\delta$  en una regresión lineal en función del tamaño muestral  $N$ .*

N	$R_\delta(N)$
25	0,50
50	0,36
75	0,30
100	0,26
125	0,23
150	0,21
175	0,20
200	0,18

En el análisis de dependencia entre el ASN de los nervios del mapa neural y la edad, al ser  $N \sim 100$  y en todos los casos  $R > 0,26$ , se deduce que para todos ellos se cumple  $R > 0$  en la población, con un nivel de confianza del 95%, lo que asegura una relación estadística directa entre sus ASN y la edad.

Otra forma equivalente de demostrar que el tamaño de la muestral es suficiente, es comprobando en la *tabla 4.15* no se incluye el valor 0 en los intervalos de confianza de las tasas de crecimiento  $\alpha_{ASN/año}$ . En este caso, para el 95% de las posibles muestras que se extraigan de la población, la tasa es mayor que cero, lo que significa que estadísticamente el ASN de los nervios aumenta con la edad.

#### 4.2.1.2 Aumento del ASN con la edad por rango de edades

Como muestra la *figura 4.2*, el grupo de control utilizado tiene una distribución aproximadamente uniforme respecto de la edad, ya que la intención en el diseño de la muestra fue precisamente ésta, de forma que permitiera describir de forma más detallada la variación del ASN con la edad en cada rango. Los grupos de edad con los que se realizó el muestreo fueron 0-19, 20-39, 40-59 y mayores de 60 años.

No obstante, al realizar el tratamiento estadístico se comprueba que es más interesante desde el punto de vista explicativo agrupar determinados grupos de edad. Por tanto, se ha analizado la dependencia del ASN con de la edad utilizando dos estrategias:

1. Se han comparado los valores medios del ASN para tres rangos de edades: joven [0..19] años, adulto [20..59] años y mayores [60..80] años, y se han comprobado que las diferencias de las medias que existen entre estos grupos son estadísticamente significativas en la población. La comparación entre las medias de los subgrupos de edad se ha realizado con la prueba t-Student para muestras independientes, y como las distribuciones de los subgrupos no se pueden cualificar en algunos casos como gaussianas, adicionalmente la significación estadística de la comparación se ha comprobado utilizando la prueba no paramétrica de Mann-Whitney.

Para mostrar el procedimiento seguido, en la *figura 4.8* se muestran e interpretan los resultados de la comparación para el caso del ASN de la raíz C6. En el diagrama de cajas *a)* se muestra la extensión de las distribuciones de los valores en los tres subgrupos, y se comprueban que están muy solapados. En la *tabla b)* se muestra la descripción estadística de cada uno de los tres subgrupos. En el diagrama de barras de error *c)* se muestran los valores medios de los tres subgrupos con sus intervalos de confianza en la población con un nivel de confianza del 95%, y se comprueba que los intervalos no están solapados. Por último, en la *tabla d)* se muestran los resultados de la comparación t-Student y Mann\_Whitney para muestras independiente. Se concluye que, aunque los

valores de ASN de C6 de los tres subgrupos [0..19], [20..59] y [60..80] están fuertemente solapados, los valores medios de los subgrupos están bien diferenciados.

En la *tabla 4.17* se muestran los resultados de la comparación descrita, aplicada a todos los nervios del mapa neural, y en el *anexo 4.II* se muestran de forma gráfica.

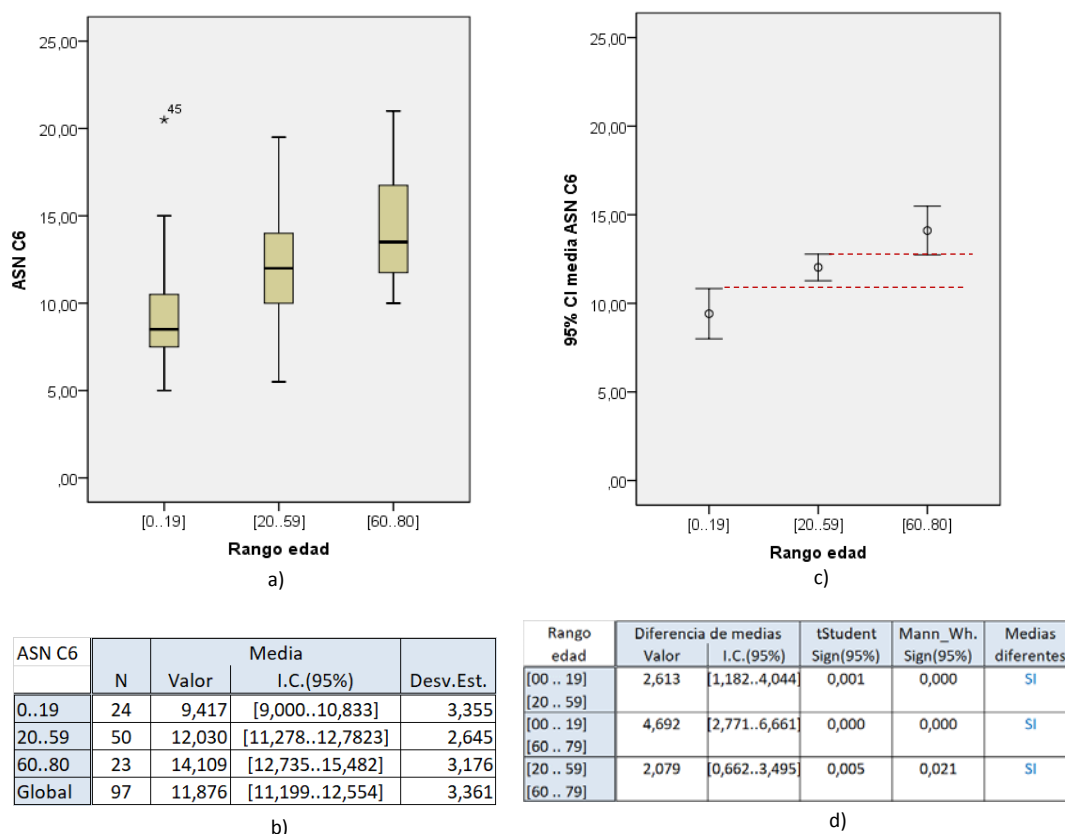


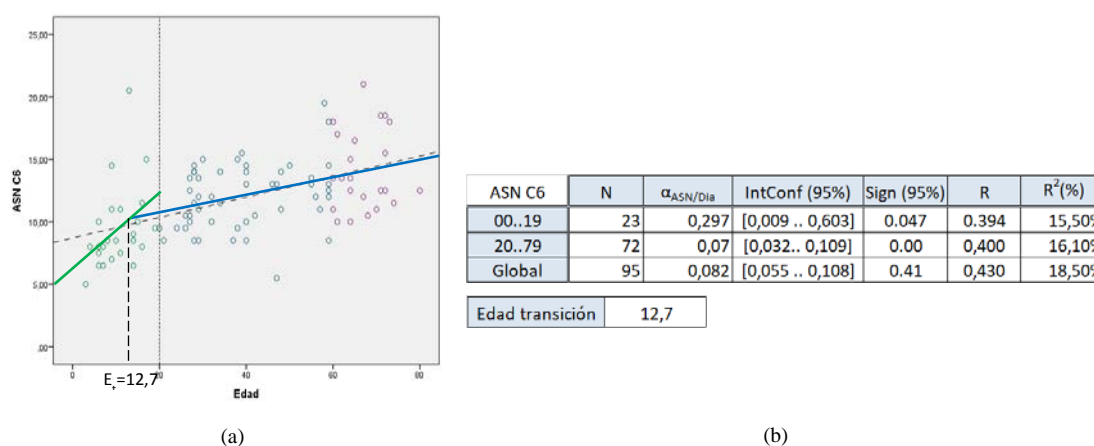
Figura 4.8. Resultados de la comparación de la ASN C6 por rangos de edad.

- Se ha comprobado la relación estadística entre el ASN y la edad utilizando un ajuste de regresión lineal. En este caso, se considera un modelo de correlación específico para dos subgrupos de edad: crecimiento [0..19] y madurez [20..80]. Se han elegido estos dos subgrupos ya que presentan modelos bien diferenciados: En el rango de edad de crecimiento, la tasa de crecimiento del ASN con la edad es unas 5 veces mayor que en el rango de edad de madurez, y esta fuerte dependencia domina el resto de factores. Sin embargo, en el rango

de madurez, la disminución de la tasa ASN/edad permite identificar las dependencias de ASN con otras características somáticas (altura, IMC, sexo, etc.). Intentos de diferenciar entre el rango de edad [20-59] y [60..80] no dan resultados estadísticamente significativos, ya que comprenden un número menor de valores en cada subgrupo.

Igual que en el caso anterior, en esta sección se describe detalladamente, a modo de ejemplo, la comparación para el caso ASN C6 y, posteriormente, de forma tabular y gráfica, se proporcionan los resultados para los demás nervios del mapa neural. Para cada subgrupo de edad se ha valorado un modelo de regresión lineal general: para el rango [0..19] el modelo es  $ASN_{C6} = \alpha_{C6J} * Edad + \beta_{C6J}$ , y para el rango [20..80] el modelo  $ASN_{C6} = \alpha_{C6M} * Edad + \beta_{C6M}$ . En la *figura 4.9* se muestran los principales resultados del análisis: En el diagrama de dispersión *a)*, se muestran gráficamente los datos diferenciados por subgrupos, junto con las rectas que representan sus modelos y en la *tabla b)* se describen los resultados numéricos de la regresión lineal.

En ambos subgrupos de edades, el ASNC6 aumenta con la edad con significación estadística, pero con diferentes tasas de crecimiento y de ajuste del modelo:



*Figura 4.9. Resultados del ajuste de regresión lineal de la ASN C6. (a) Diagrama de dispersión con el ajuste lineal en los dos rangos. (b) Resultados del ajuste por regresión lineal.*

- En el rango [0..19], la tasa de crecimiento es  $\alpha_{C6J} = 0,297$  [0,009..0,603]  $mm^2/año$ , y con un nivel de significancia  $Sign(95\%) = 0,047 < 0,05$  y un



ajuste  $R^2=0,155$ , esto es, el 15,5% de la variabilidad del ASN de C6 en la muestra, se puede justificar por el cambio de edad.

- En el rango de madurez [20..80], la tasa de crecimiento es  $\alpha_{C6M} = 0,070$  [0,032 .. 0,109] mm<sup>2</sup>/año (es aproximadamente cuatro veces menor que en el rango de crecimiento), el nivel de significancia es  $\text{Sign}(95\%)=0.000$ , y el ajuste es  $R^2=0,160$ , esto es, sólo el 16.0% de la variabilidad del ASN de C6 en la muestra se puede justificar estadísticamente por el cambio de edad.

La edad de transición entre modelos de crecimiento y madurez se ha definido como la edad de la intersección entre las rectas que corresponden a los dos modelos de regresión. Para el caso de  $\text{ASN}_{C6}$ , la edad de transición es  $e_{t\_ASN_{C6}} = 12,7$  años.

En la *tabla 4.17* se describe los resultados de la prueba t-Student y Mann-Whitney sobre diferenciación de los tres grupos de edades por el valor medio de ASN para los nervios del mapa neural. En la *tabla 4.18* se describen los resultados del análisis de regresión lineal para determinar la dependencia entre ASN de los nervios del mapa neural con la edad, en el rango de crecimiento [0..19] y de madurez [20..79]. En el *anexo 4.II.2* se muestran los gráficos resultantes de ambos análisis.

Conclusiones que se pueden extraer de los análisis sobre la dependencia del ASN de la edad por rangos de edades, son:

- En relación con la comparación de los valores medios del ASN de los nervios por subgrupos de edad:
  - Entre los subgrupos de edad de crecimiento [0..19] e intermedio [20..59], en todas las raíces cervicales y nervios periféricos explorados en el mapa neural, hay diferencias estadísticamente significativas. En las raíces, la media de las diferencias entre el rango de edad intermedio son un 28,23% [20,93%..36,22%] mayores que en el rango de crecimiento, mientras que en los nervios periféricos las diferencias en el rango intermedio son un 46,04% [32,68%..82,02%] mayores que en el rango de crecimiento.

- Entre los rangos de edad intermedio [20..59] y mayores [60..80], sólo en algunos de los segmentos nerviosos explorados las diferencias de las medias son significativas con un valor medio del 18,51% y una variación en el rango [12,77%..24,50%]. Estos son: C5, C6, C7, el NC en el brazo y en el antebrazo, el NR en el antebrazo, el NT y el CPE.

**Tabla 4.17:** Resultados prueba tStudent y Mann-Whitney sobre diferencias de valores medios ASN (por rangos de edades).

Subrangos de edad	Diferencia medias			tStudent	Mann-Whitney	Son
ASN	Valor	Valor(%)	I.C:(95%)	Sign(95%)	Sign(95%)	Diferentes
[00 .. 19] versus [20 .. 59]						
C5	1,447	20,9%	[0,374..2,520]	0,009	0,010	SI
C6	2,613	27,8%	[1,182..4,044]	0,001	0,000	SI
C7	2,870	28,0%	[1,109..4,631]	0,002	0,001	SI
C8	3,090	36,2%	[1,570..4,609]	0,000	0,000	SI
NM_br	2,425	35,0%	[1,431..3,419]	0,000	0,000	SI
NC_br	2,621	50,8%	[1,703..3,539]	0,000	0,000	SI
NR_br	1,722	51,9%	[1,198..2,245]	0,000	0,000	SI
NM_ab	2,137	40,5%	[1,396..2,879]	0,000	0,000	SI
NC_ab	1,441	32,7%	[0,831..2,051]	0,000	0,000	SI
NR_Fosa	1,902	46,7%	[1,177..2,627]	0,000	0,000	SI
NT	3,486	37,9%	[2,090..4,882]	0,000	0,000	SI
CPI	11,358	82,0%	[8,065..14,652]	0,000	0,000	SI
CPE	2,664	47,3%	[1,691..3,636]	0,000	0,000	SI
Sural	0,849	35,6%	[0,384..1,313]	0,001	0,001	SI
[20 .. 59] versus [60 .. 79]						
C5	1,314	0,157	[0,264..2,364]	0,015	0,013	SI
C6	2,079	0,173	[0,662..3,495]	0,005	0,021	SI
C7	1,675	0,128	[0,020..3,371]	0,043	0,050	SI
C8	2,108	0,181	[-0,155..4,372]	0,067	0,116	NO
NM_br	0,991	0,106	[-0,051..2,032]	0,062	0,055	NO
NC_br	1,785	0,229	[0,543..3,028]	0,005	0,033	SI
NR_br	0,156	0,031	[-0,408..0,719]	0,583	0,685	NO
NM_ab	0,623	0,084	[-0,148..1,395]	0,112	0,148	NO
NC_ab	1,433	0,245	[0,761..2,105]	0,000	0,000	SI
NR_Fosa	1,117	0,187	[0,314..1,92]	0,007	0,007	SI
NT	2,466	0,194	[0,737..4,195]	0,006	0,020	SI
CPI	2,555	0,101	[-1,184..6,294]	0,177	0,147	NO
CPE	1,388	0,167	[0,333..2,2]	0,011	0,007	SI
Sural	-0,008	-0,002	[-0,517..0,501]	0,975	0,688	NO

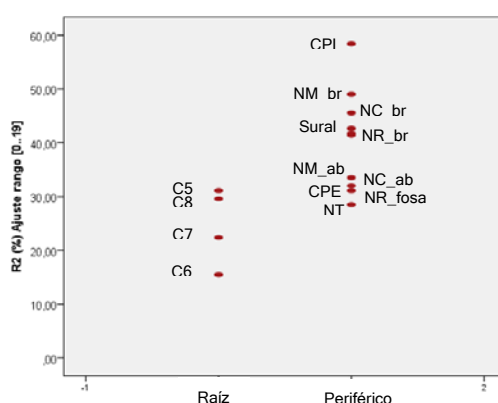
Sign (95%) (t-Student y Mann-Whitney): Significación estadística para el nivel de confianza del 95% de la hipótesis nula H0: "La diferencia de las medias de las distribuciones que se comparan no son diferentes". Luego son diferentes si Sign (95%) <0,05.

- En relación con los modelos de crecimiento por subgrupos de edad, el comportamiento es muy diferente en el rango de crecimiento [0..19] frente al maduro [20..80]:
  - En el rango de edades de crecimiento [0..19]:

Tabla 4.18: Comparación de la correlación entre de las ASN y la edad (por rangos de edades) utilizando regresión lineal.

		Descripción estadística				Regresión lineal				
ASN	Rango edades	N	Media (mm <sup>2</sup> )		DesvStd	Tasa crecimiento (mm2/año)			Sign. (95%)	Edad trans.
			Valor	I.C. (95%)		α	I.C.(95%)	R <sup>2</sup> (%)		
C5	00 .. 19	23	6,913	[5,976..7,850]	2,020	0,271	[0,088 .. 0,455]	31,10%	0,006	9,7
	20 .. 59	50	8,360	[7,757..8,963]	2,121	0,054	[0,026 .. 0,082]	17,50%	0,000	
	60 .. 79	23	9,674	[8,800..10,548]	2,020					
	Global	96	8,328	[7,863..8,794]	2,297	0,054	[0,035.. 0,072]	25,30%	0,000	
C6	00 .. 19	24	9,417	[8,000..10,833]	3,355	0,297	[0,009 .. 0,603]	15,50%	0,047	12,7
	20 .. 59	50	12,030	[11,278..12,782]	2,645	0,070	[0,032 .. 0,109]	16,00%	0,000	
	60 .. 79	23	14,109	[12,735..15,482]	3,176					
	Global	97	11,876	[11,199..12,554]	3,361	0,082	[0,055..0,108]	27,80%	0,000	
C7	00 .. 19	24	10,250	[8,523..11,976]	4,089	0,434	[0,077 .. 0,792]	22,40%	0,020	11,1
	20 .. 59	50	13,120	[12,188..14,052]	3,279	0,078	[0,033 .. 0,122]	14,90%	0,000	
	60 .. 79	22	14,796	[13,278..16,312]	3,421					
	Global	96	12,786	[12,007..13,566]	3,847	0,089	[0,057..0,120]	25,30%	0,000	
C8	00 .. 19	17	8,529	[7,570..9,489]	1,866	0,247	[0,037 .. 0,456]	29,60%	0,000	14,7
	20 .. 59	42	11,619	[10,720..12,518]	2,886	0,078	[0,015 .. 0,141]	10,80%	0,000	
	60 .. 79	11	13,727	[10,550..16,905]	4,730					
	Global	70	11,200	[10,173..11,911]	3,447	0,102	[0,067 .. 0,136]	33,20%	0,000	
NM br	00 .. 19	22	6,932	[6,142..7,722]	1,781	0,271	[0,142 .. 0,400]	49,00%	0,000	17,3
	20 .. 59	49	9,357	[8,780..9,934]	2,008	0,028	[0,001 .. 0,057]	5,10%	0,042	
	60 .. 79	23	10,348	[9,402..11,293]	2,187					
	Global	94	9,032	[8,553..9,510]	2,336	0,054	[0,035 .. 0,073]	25,20%	0,000	
NC br	00 .. 19	22	5,159	[4,498..5,820]	1,491	0,219	[0,107 .. 0,331]	45,50%	0,001	15,7
	20 .. 59	50	7,780	[7,235..8,325]	1,917	0,058	[0,025.. 0,092]	14,40%	0,001	
	60 .. 79	23	9,565	[8,095..11,035]	3,399					
	Global	95	7,605	[7,048..8,162]	2,734	0,074	[0,053 .. 0,095]	34,20%	0,000	
NR br	00 .. 19	22	3,318	[2,940..3,696]	0,853	0,120	[0,054.. 0,186]	41,80%	0,001	23,8
	20 .. 59	50	5,040	[4,730..5,350]	1,092	0,003	[-0,013 .. 0,018]	0,20%	0,735	
	60 .. 79	23	5,196	[4,683..5,708]	1,185					
	Global	95	4,679	[4,415..4,943]	1,296	0,028	[0,017 .. 0,038]	20,60%	0,000	
NM ab	00 .. 19	23	5,283	[4,628..5,937]	1,514	0,203	[0,094 .. 0,313]	41,40%	0,001	19,8
	20 .. 59	50	7,420	[7,006..7,834]	1,458	0,010	[-0,011 .. 0,032]	1,20%	0,352	
	60 .. 79	23	8,044	[7,309..8,778]	1,698					
	Global	96	7,057	[6,686..7,429]	1,834	0,040	[0,025 .. 0,055]	22,60%	0,000	
NC ab	00 .. 19	22	4,409	[3,876..4,942]	1,202	0,151	[0,052.. 0,251]	33,50%	0,005	13,0
	20 .. 59	50	5,850	[5,511..6,189]	1,192	0,043	[0,025 .. 0,062]	24,10%	0,000	
	60 .. 79	23	7,283	[6,584..7,981]	1,615					
	Global	95	5,863	[5,531..6,195]	1,632	0,048	[0,036 .. 0,060]	40,80%	0,000	
NR fosa	00 .. 19	22	4,068	[3,634..4,502]	0,980	0,119	[0,036 .. 0,201]	31,10%	0,007	22,4
	20 .. 59	50	5,970	[5,523..6,417]	1,573	0,028	[0,006 .. 0,051]	8,10%	0,015	
	60 .. 79	23	7,087	[6,371..7,803]	1,656					
	Global	95	5,800	[5,432..6,168]	1,808	0,046	[0,032.. 0,060]	30,10%	0,000	
NT	00 .. 19	25	9,200	[8,225..10,175]	2,363	0,272	[0,086 .. 0,458]	28,50%	0,006	14,7
	20 .. 49	51	12,686	[11,819..13,554]	3,084	0,083	[0,036.. 0,130]	14,90%	0,001	
	60 .. 79	23	15,152	[13,347..16,957]	4,174					
	Global	99	12,379	[11,618..13,140]	3,816	0,102	[0,074 .. 0,130]	33,90%	0,000	
CPI	00 .. 19	23	13,848	[11,702..15,994]	4,962	0,839	[0,518 .. 1,160]	58,40%	0,000	21,3
	20 .. 59	51	25,206	[23,188..27,224]	7,174	0,113	[-0,011 .. 0,214]	6,40%	0,030	
	60 .. 79	23	27,761	[24,261..31,261]	8,094					
	Global	97	23,119	[21,367..24,870]	8,691	0,234	[0,168 .. 0,300]	34,40%	0,000	
CPE	00 .. 19	23	5,630	[5,004..6,256]	1,448	0,181	[0,061 .. 0,301]	32,00%	0,005	17,3
	20 .. 59	51	8,294	[7,697..8,891]	2,124	0,060	[0,033.. 0,088]	21,30%	0,000	
	60 .. 79	22	9,682	[8,818..10,546]	1,949					
	Global	96	7,974	[7,488..8,460]	2,400	0,074	[0,057 .. 0,091]	43,50%	0,000	
Sural	00 .. 19	22	2,386	[2,052..2,721]	0,755	0,075	[0,001 .. 0,148]	18,20%	0,048	19,3
	20 .. 59	51	3,235	[2,962..3,508]	0,971	0,004	[-0,011 .. 0,018]	0,40%	0,612	
	60 .. 79	22	3,227	[2,755..3,700]	1,066					
	Global	95	3,037	[2,832..3,2418]	1,006	0,015	[0,0056 .. 0,024]	9,60%	0,000	

- El crecimiento del ASN de todos los nervios con la edad es estadísticamente significativo ( $\text{Sig}(95\%) < 0.05$ ).
- El ajuste al modelo de regresión lineal es en todos los nervios relativamente alto con coeficientes  $R^2$  de Pearson de un valor medio del 36%, y variando en el rango [15,5% .. 58,40%]. Como se muestra en la *figura 4.10*, es más bajo en el caso de las raíces nerviosas cervicales que en los nervios periféricos.
- La tasa de crecimiento del ASN con la edad es alta en relación a las que presentan el rango de edades de madurez, es en promedio unas 5 veces superior, fluctuando en el rango [3..10] veces superior según el nervio.



*Figura 4.10. Distribución de los valores de ajuste  $R^2$  en la regresión lineal de los valores de ASN de los nervios raíces y periféricos con la edad en el rango [0..19] años.*

- o En el grupo de edad de madurez [20..79]:
  - En la mayoría de los casos, el ASN tiene una débil tasa de crecimiento con la edad, llegando en los casos de los nervios NR en el brazo, NM en el antebrazo y sural a no ser significativo. En estos nervios, aunque con la muestra de control que se utiliza en el trabajo el ASN crece con la edad, no puede asegurarse estadísticamente que en más del 95% de otras posibles muestras alternativas extraídas de la población, se mantenga en ellas el crecimiento.

- El ajuste de los datos del ASN al modelo lineal es relativamente más bajo que en el rango de edad de crecimiento, su coeficiente de correlación  $R^2$  tiene un valor medio del 14%, [5,10%..24,10%]. Como se muestra en la figura 4.11, el comportamiento de ajuste puede diferenciarse entre las raíces y los nervios periféricos: En las raíces el ajuste es más uniforme, tiene un valor medio de 15% [10,80%..17,50%], mientras que entre los nervios periféricos la bondad del ajuste es mucho más heterogénea, con un valor medio de 10% [5,10%..24,10%] dentro de los nervios cuyo crecimiento es estadísticamente significativo.

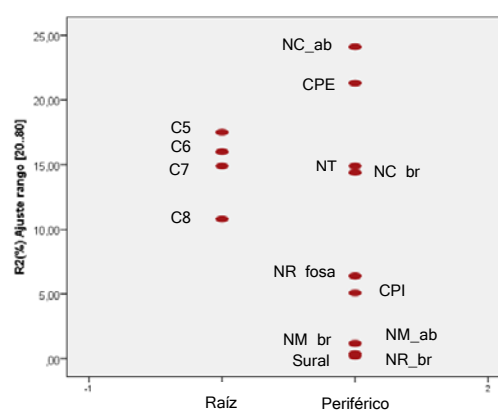


Figura 4.11. Distribución de los valores de ajuste  $R^2$  en la regresión lineal de los valores de ASN de los nervios raíces y periféricos con la edad en el rango [20..80] años.

- La edad de transición del rango de crecimiento al rango de madurez tiene un valor medio entre los diversos segmentos nerviosos explorados de 15,4 años, variando en el rango [9,7..22,4] años.

Como se muestra en la figura 4.12, también en este parámetro puede diferenciarse una tendencia diferenciada entre las raíces nerviosas cervicales y los nervios periféricos en las extremidades. Las raíces tienen una edad de transición más baja, con un valor medio de 12,0 [9,6...14,7], mientras que los nervios periféricos tienen una edad media de 17,4 [13,0..22,37] años.

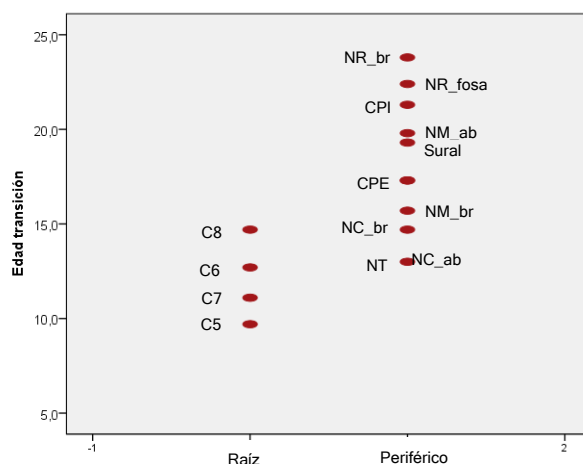


Figura 4.12. Distribución de los valores de edad de transición entre los rangos de crecimiento y de madurez.

### Justificación del tamaño muestral

Como se indicó en la sección 4.2.1.1, el error de incertidumbre  $R\delta$  del coeficiente R de Pearson es función del tamaño de la muestra, y si se quiere asegurar que en la población el crecimiento sea estadísticamente significativo, debe tenerse un tamaño muestral al que corresponda un error  $R\delta$  que sea superior al coeficiente R estimado en la muestra:

- En el rango de edades [00..19], la muestra contiene unos 25 valores. En la tabla 4.15 se mostró que para este número de valores se puede estimar por regresión dependencias de hasta  $R\delta=0.36$ . Dado que el rango de R es de [0,363..0,764], el número valores en la muestra es suficiente. La significación es siempre  $\text{sig}=0.000$  y las tasas  $\alpha\text{ASN/año}$  no incluyen cero en su intervalo de confianza.
- En el rango de edades [20..79], la muestra contiene unos 75 valores, lo cual implica que el error  $R\delta=0,21$ . Aquello casos ( $R_{NR \text{ brazo}}=0,200$ ,  $R_{NM \text{ antebrazo}}=0,109$  y  $R_{Sural}=0,063$ ) en los que el ajuste es menor que  $R\delta$ , la regresión no garantiza estadísticamente un crecimiento. Visto el diagrama de dispersión y el resultado de la prueba ANOVA (anexo 4.II), el problema no es falta de un incremento en el tamaño muestral, sino que realmente en estos casos no hay crecimiento relevante del ASN con la edad.

### 4.2.2 Hipótesis: El ASN está correlacionado con los parámetros somáticos.

En esta sección se analiza la correlación del ASN del mapa neural con los diferentes parámetros somáticos incluidos en él, tales como el IMC, altura, peso o género.

Como ya se explicó en el segundo método de la *sección 4.2.1.2*, se consideran de forma diferenciada el estudio del tramo de edad de crecimiento (edad < 20 años) y el que corresponde al tramo de edad madura (edad ≥ 20 años), ya que las dependencias de las ASN, de las raíces y nervios, con los parámetros somáticos (y especialmente con la correlación ASN-edad), tienen tasas muy diferentes, y así mismo, las correlaciones entre las propias magnitudes somáticas son muy diferentes en cada tramo.

El análisis se ha realizado en dos partes:

- En las siguientes secciones se estudian la dependencia del ASN de los nervios del mapa neural de los parámetros somáticos altura, peso e IMC, en conjunto con la edad. En la *sección 4.2.2.1*, para el rango de edad de crecimiento [0..19] años, y en la *sección 4.2.2.2* para el rango de edad madura [20..80] años.
- En la *sección 4.2.2.3* se estudia la dependencia del ASN del género, que es una característica dicotómica independiente de los parámetros somáticos.

En la *tabla 4.1* se han mostrado los coeficientes  $R_{\text{Spearman}}$ , que describen la correlación entre los parámetros somáticos: altura, peso e IMC, en la muestra que representa a la población. Entre todos ellos existe una fuerte correlación, que es particularmente alta entre el peso y la altura ( $R_{\text{Peso\&Altura}}=0.817$ ) y entre el peso y el IMC ( $(R_{\text{Peso\&IMC}}=0.855)$ ). Sin embargo, entre la altura y el IMC la correlación es mucho más baja ( $R_{\text{Altura\&IMC}}=0.461$ ), lo cual indica que la altura y el IMC describen aspectos más independientes entre sí. Por ello, en el análisis que sigue, se ha excluido el parámetro peso ya que con ello se evita que sea una causa de confusión y enmascaramiento de características que se derivan de la altura y del IMC.

#### 4.2.2.1 Dependencia en el rango de edad de crecimiento (0..19 años).

En el mapa neural se disponen de 26 casos dentro de este rango de edad. Así mismo, como se muestra en la *tabla 4.19*, las correlaciones entre la edad, la altura y el IMC son altos.

Tabla 4.19: Correlación entre Edad, Altura e IMC en el rango de edad de crecimiento.

ASN	Edad		Altura	
	R <sub>Spearman</sub>	Sign(95%)	R <sub>Spearman</sub>	Sign(95%)
IMC	0,542	0,004	0,527	0,006
Altura	0,954	0		

En la *tabla 4.20*, se muestran los resultados de realizar un análisis de regresión independiente entre los ASN y las magnitudes somáticas en este rango de edad. Se comprueba que, para todos las raíces y nervios explorados y para todos los parámetros, existe una tasa de crecimiento estadísticamente significativa del ASN con el parámetro somático.

Tabla 4.20: Correlación independiente del ASN con Edad, IMC y Altura en el tramo de edad de crecimiento.

ASN	Edad			IMC			Altura		
	R <sup>2</sup>	Sign <sub>Edad</sub> (95%)	α <sub>Edad</sub>	R <sup>2</sup>	Sign <sub>IMC</sub> (95%)	α <sub>IMC</sub>	R <sup>2</sup>	Sign <sub>Altura</sub> (95%)	α <sub>Altura</sub>
C5	31,1%	0,006	0,271	35,1%	0,003	0,455	45,3%	0,000	6,043
C6	15,5%	0,047	0,297	18,0%	0,039	0,513	22,9%	0,000	6,566
C7	22,4%	0,020	0,434	20,8%	0,025	0,671	29,8%	0,000	9,121
C8	29,6%	0,000	0,247	24,6%	0,043	0,322	38,2%	0,000	5,210
NM_br	49,0%	0,000	0,271	56,1%	0,000	0,5	53,0%	0,000	5,154
NC_br	45,5%	0,001	0,219	55,4%	0,000	0,416	56,4%	0,000	4,450
NR_br	41,8%	0,001	0,120	39,7%	0,002	0,201	49,7%	0,000	2,389
NM_ab	41,4%	0,001	0,203	17,1%	0,050	0,237	50,7%	0,000	4,025
NC_ab	33,5%	0,005	0,151	16,6%	0,060	0,183	43,1%	0,000	3,134
NR_fosa	31,1%	0,007	0,119	20,5%	0,034	0,166	39,7%	0,000	2,453
NT	28,5%	0,006	0,272	44,3%	0,000	0,574	46,0%	0,000	6,155
CPI	58,4%	0,000	0,839	38,2%	0,002	1,088	62,4%	0,000	15,736
CPE	32,0%	0,005	0,181	36,6%	0,002	0,311	43,8%	0,000	3,845
Sural	18,2%	0,048	0,075	40,1%	0,002	0,167	35,5%	0,000	1,922

Sólo se consideran los datos de la muestra en el rango [0..19] años.

Como los tres parámetros (edad, IMC y altura) están significativamente correlacionados, se ha de demostrar si esta dependencia del ASN de cada uno de los tres parámetros es directa, o resulta ser una consecuencia de la correlación que existe entre ellas. A tal fin, se ha realizado un ajuste por regresión lineal múltiple de los ASN de los nervios respecto de las tres magnitudes, de acuerdo con un modelo

$$ASN_x = \beta_x + \alpha_{Edad_x} \times Edad + \alpha_{IMC_x} \times IMC + \alpha_{Altura_x} \times Altura$$

En la *tabla 4.21*, se comprueba que de este análisis de regresión múltiple no se obtienen resultados significativos, ya que la mayoría de las dependencias resultan ser no estadísticamente significativas. Esto puede ser consecuencia de que el tamaño muestral de 25 casos no es suficiente para hacer significativos las tasas de la regresión múltiple. Pero el hecho de que el coeficiente de correlación R<sup>2</sup> no se haya incrementado



significativamente con la regresión múltiple, indica que los modelos combinados de los tres parámetros no explican más la variabilidad de los datos que cada uno de ellos independientemente.

*Tabla 4.21: Resultado de la regresión múltiple de los valores de ASN con la Edad, IMC y Altura para el rango de edad de crecimiento [0..19].*

ASN	R <sup>2</sup>	Edad		IMC		Altura	
		Sign <sub>Edad</sub>	$\alpha_{Edad}$	Sign <sub>IMC</sub>	$\alpha_{IMC}$	Sign <sub>Altura</sub>	$\alpha_{Altura}$
C5	54,6%	0,100	-0,461	0,631	0,088	0,024	13,408
C6	29,9%	0,294	-0,538	0,595	0,169	0,148	14,648
C7	33,6%	0,407	-0,498	0,624	0,184	0,169	16,385
C8	41,8%	0,580	-0,171	0,523	0,114	0,234	7,311
NM_br	65,7%	0,652	0,098	0,019	0,329	0,800	1,076
NC_br	68,6%	0,330	-0,171	0,044	0,222	0,096	5,89
NR_br	55,0%	0,565	-0,069	0,258	0,082	0,205	3,018
NM_ab	55,9%	0,181	-0,280	0,444	-0,093	0,220	9,493
NC_ab	48,8%	0,183	-0,244	0,570	-0,061	0,035	7,879
NR_fosa	43,8%	0,278	-0,168	0,975	-0,003	0,081	5,443
NT	70,0%	0,003	-0,743	0,064	0,272	0,001	16,981
CPI	64,1%	0,723	0,191	0,377	0,301	0,340	10,136
CPE	52,5%	0,220	-0,226	0,275	0,125	0,065	6,814
Sural	60,9%	0,014	-0,230	0,144	0,083	0,007	5,264

Hipótesis nula H0 contrastada: "El ASN del nervio no depende del correspondiente parámetro".

Sólo se considera los datos en el tramo de edad de crecimiento [0..19].

,xx%: Regresión estadísticamente significativa,

,xx%: Regresión estadísticamente no significativa.

,xx%: Regresión estadísticamente débilmente no significativa

Asumido que la alta correlación entre las tres magnitudes (edad, altura e IMC) ocultan la dependencia del ASN de cada una de ellas, se trata de identificar con cuál de las magnitudes se explica mejor la variabilidad del ASN de los nervios en este rango de edad.

En la *tabla 4.20* se muestran los coeficientes de correlación R<sup>2</sup> de las regresiones individuales de cada uno de los parámetros y en la *tabla 4.21* el coeficiente R<sup>2</sup> de la regresión conjunta respecto a todos ellos. Los coeficientes R<sup>2</sup> de las regresiones lineales puede interpretarse como el tanto por ciento de la variabilidad del ASN que explica la variación de la variable predictora (altura, edad e IMC). Por ejemplo, la primera línea de la *tabla 4.20* puede interpretarse como que la variación de la altura explica el 45,3% de la variación del ASN<sub>C5</sub>, mientras que la variación de la edad justifica el 31,1% y la variación del IMC justifica el 35,1%, y en la primera línea de la *tabla 4.21*, que el modelo que se consideran conjuntamente la variación de Edad, IMC y Altura justifica el 54,6% de la variación del ASN. Desde este punto de vista, la tabla puede interpretarse como

que en el rango de edad, [0..19], la altura es la magnitud que mejor explica la variabilidad de las ASN que existen.

#### 4.2.2.2 Dependencia en el rango de edad Madura (20..79 años).

En el rango de edad madura, se dan características distintas al grupo de edad de crecimiento al estudiar las correlaciones del ASN de las raíces y nervios estudiados en el mapa neural respecto a los parámetros somáticos y edad:

- El tamaño de la muestra de control triplica el número de casos (75 casos) y ello permite reducir el intervalo de confianza de los coeficientes.
- Los niveles de correlación interna entre los parámetros edad, altura e IMC son mucho más bajos en la muestra. En la *tabla 4.22* se muestran los coeficientes R de Spearman, que describen las correlaciones que existen entre los parámetros dentro del grupo de control.

*Tabla 4.22: Correlación entre Edad, Altura e IMC en el rango de edad madura [20..80].*

ASN	Edad		Altura	
	R <sub>Spearman</sub>	Sign(95%)	R <sub>Spearman</sub>	Sign(95%)
IMC	0,272	0,019	0,095	0,421
Altura	0,343	0,003		

En la *tabla 4.23* se muestran los resultados de realizar un análisis de regresión independiente entre las ASN y las magnitudes somáticas en el rango de edad madura (20..80). Se comprueban diferentes comportamientos en las correlaciones entre las raíces cervicales, los nervios periféricos de las extremidades superiores y los de las extremidades inferiores, y en función de cada uno de los parámetros somáticos. Como en los procesos de regresión lineal, la significación estadística Sign(95%) es relativa a la hipótesis negativa H0: “El ASN del nervio no depende de la correspondiente magnitud”, en el caso de que Sign(95%) sea menor que 0,005. Por ello, se consideran estadísticamente significativas las dependencias obtenidas por regresión si Sign(95%)<0,05.

En la *tabla 4.23* se ha mostrado que los parámetros somáticos en la muestra de control están correlacionados, y para poner de manifiesto su efecto, se han seleccionado la combinación de parámetros frente a los que la dependencia del ASN presenta una correlación más significativa. Se ha considerado un modelo de regresión múltiple con las

tres variables predictoras: edad, altura e IMC. El modelo lineal para cada raíz o nervio “x” es,

$$ASN_x = \beta_{0x} + \alpha_{Edad_x} * Edad + \alpha_{Altura_x} * Altura + \alpha_{IMC_x} * IMC$$

*Tabla 4.23: Correlación independiente de las ASN respecto de la edad, IMC y altura en el rango de edad de madurez (20 .. 80 años) utilizando regresión lineal.*

ASN	Edad			IMC			Altura		
	R <sup>2</sup>	Sign <sub>Edad</sub>	$\alpha_{Edad}$	R <sup>2</sup>	Sign <sub>IMC</sub>	$\alpha_{IMC}$	R <sup>2</sup>	Sign <sub>Altura</sub>	$\alpha_{Altura}$
C5	17,5%	0,000	0,054	5,5%	0,046	0,156	1,0%	0,398	2,274
C6	16,0%	0,000	0,070	6,6%	0,028	0,234	0,3%	0,644	1,706
C7	14,9%	0,001	0,078	5,1%	0,056	0,239	0,2%	0,683	1,734
C8	18,3%	0,001	0,093	1,3%	0,830	0,145	0,0%	0,911	-0,587
NM_br	5,1%	0,057	0,028	10,6%	0,005	0,204	16,7%	0,000	9,151
NC_br	14,4%	0,001	0,058	16,4%	0,000	0,311	6,1%	0,036	6,665
NR_br	0,2%	0,735	0,003	20,6%	0,000	0,150	6,1%	0,035	2,887
NM_ab	1,2%	0,352	0,010	14,1%	0,001	0,173	12,9%	0,002	5,820
NC_ab	24,1%	0,000	0,043	21,3%	0,000	0,203	3,8%	0,097	3,042
NR_fosa	8,1%	0,015	0,028	18,4%	0,000	0,212	1,3%	0,338	1,984
NT	14,9%	0,001	0,083	22,8%	0,000	0,513	1,5%	0,297	4,671
CPI	6,4%	0,030	0,113	25,2%	0,000	1,120	5,8%	0,040	18,938
CPE	21,3%	0,000	0,060	24,0%	0,000	0,312	0,4%	0,589	-1,451
Sural	0,4%	0,612	0,004	11,6%	0,003	0,100	3,0%	0,143	1,799

Sólo se consideran los casos del tramo de edad madura (edad ≥20 años).

Sign < 0.05 Regresión significativa

Sign ~> 0.05 Regresión levemente no significativa

Sign >> 0.05 Regresión altamente no significativa

En la *tabla 4.24*, se muestran los resultados del análisis de esta regresión múltiple.

*Tabla 4.24: Correlación combinada de las ASN respecto de la edad, IMC y altura en el rango de edad de madurez (20 .. 80 años).*

ASN	R <sup>2</sup> (Ajust)	Edad		IMC		Altura	
		Sign <sub>Edad</sub>	$\alpha_{Edad}$	Sign <sub>IMC</sub>	$\alpha_{IMC}$	Sign <sub>Altura</sub>	$\alpha_{Altura}$
C5	22,0%	0,000	0,063	0,409	0,061	0,022	6,013
C6	18,5%	0,000	0,077	0,241	0,121	0,092	6,136
C7	16,9%	0,001	0,088	0,315	0,12	0,086	7,311
C8	15,4%	0,001	0,102	0,826	0,037	0,327	5,153
NM_br	33,6%	0,001	0,046	0,057	0,123	0,000	11,881
NC_br	33,5%	0,000	0,068	0,015	0,194	0,001	10,172
NR_br	21,5%	0,978	0,000	0,000	0,144	0,075	2,396
NM_ab	23,7%	0,153	0,015	0,009	0,136	0,001	6,309
NC_ab	44,3%	0,000	0,048	0,003	0,126	0,000	5,523
NR_fosa	20,7%	0,037	0,025	0,003	0,172	0,146	2,936
NT	30,9%	0,002	0,078	0,001	0,385	0,048	8,094
CPI	30,6%	0,034	0,106	0,000	0,916	0,010	22,303
CPE	32,9%	0,001	0,047	0,000	0,248	0,853	0,442
Sural	9,9%	0,852	0,001	0,009	0,094	0,222	1,557

Sólo se consideran los casos del tramo de edad madura (edad ≥20 años).

Sign < 0.05 Regresión significativa

Sign ~> 0.05 Regresión levemente no significativa

Sign >> 0.05 Regresión altamente no significativa

En la *tabla*, R<sup>2</sup> representa el nivel de ajuste del modelo del parámetro con los datos de la muestra;  $\alpha_{Edad}$ (mm<sup>2</sup>/año),  $\alpha_{Altura}$ (mm<sup>2</sup>/m) y  $\alpha_{IMC}$  (mm<sup>2</sup>/u<sub>IMC</sub>) representan las

tasas de variación lineal del ASN de la raíz o nervio “x” ( $\text{mm}^2$ ) con los parámetros morfológicos edad, altura (m) e IMC ( $u_{\text{IMC}}$ ) que se han considerado en el modelo, y  $\text{Sign}_{\text{Edad}}$ ,  $\text{Sign}_{\text{Altura}}$  y  $\text{Sign}_{\text{IMC}}$  representan la significación estadística que cualifican la dependencia lineal del ASN del respectivo parámetro respecto a la hipótesis nula  $H_0$  (el valor ASN no depende del parámetro).

Aspectos relevantes que resultan de los resultados obtenidos sobre la correlación del ASN de las diferentes raíces y nervios respecto de los parámetros somáticos en el rango de edad madura [20..80] años, son:

- En el caso de las **raíces** C5, C6, C7 y C8:

La variación del ASN se justifica estadísticamente de forma dominante por la edad. La *tabla 4.25* resume los resultados de ajuste de la regresión de las *tablas 4.23 y 4.24* para las raíces.

*Tabla 4.25: Comparación de ajuste de la regresión de ASN de las raíces nerviosas cervicales respecto de la Edad, IMC y Altura de forma independiente y de forma combinada, en el rango de edad de madurez [20 .. 80] años.*

ASN	$R^2_{\text{Edad}}$	$R^2_{\text{IMC}}$	$R^2_{\text{Altura}}$	$R^2_{\text{Edad\&IMC\&Altura}}$
C5	17,5%	5,5%	1,0%	22,00%
C6	16,0%	6,6%	0,3%	18,50%
C7	14,9%	5,1%	0,2%	16,90%
C8	10,6%	0,1%	0,1%	15,40%

Sólo se consideran los casos del tramo de edad madura (edad  $\geq 20$  años).

.xx%: Regresión significativa

.xx%: Regresión levemente no significativa

.xx%: Regresión altamente no significativa

En ella, se observa que, en la regresión independiente con cada parámetro, es la edad la que justifica una parte más relevante de la variación de los ASN, mientras que el IMC sólo justifica residualmente una parte de esta variación, y los cambios de la altura no la afectan significativamente. Por ejemplo, en la *tabla 4.25*, la variación del ASN del nervio C5 es justificada en un 17,5% por la variación de la edad, y en un 5.5% por la variación del IMC, y no es significativo el efecto de la variación de la altura.

Así mismo se comprueba que, con el modelo de regresión múltiple que añade a los cambios en la edad, los efectos de los cambios del IMC y de la altura, no explica significativamente mejor la variación observada en los datos. Por

ejemplo, la variación del ASN de C5 es justificada en un 17,5% por la variación de la edad, y sólo se incrementa a un 22.0 % cuando se consideran combinados la edad, el IMC y la altura.

- En el caso de los **nervios periféricos**:
  - Los cambios en el parámetro IMC explican de forma estadísticamente significativa los cambios del ASN de los nervios periféricos de las extremidades. Los cambios de la edad y de la altura también explican la variación de estos ASN, aunque en general de una forma menos relevante.

La *tabla 4.26* resume los resultados de las *tablas 4.22 y 4.23* relativos al ajuste por regresión para el ASN de los nervios periféricos en las extremidades, en las diferentes combinaciones de variables somáticas consideradas.

*Tabla 4.26: Comparación de ajuste de la regresión independiente del ASN de los nervios periféricos respecto de la Edad, IMC y Altura de forma independiente y de forma combinada, en el rango de edad de madurez [20 .. 80] años.*

ASN	R <sup>2</sup> Edad	R <sup>2</sup> IMC	R <sup>2</sup> Altura	R <sup>2</sup> Edad&IMC&Altura
NM_br	5,1%	10,6%	16,7%	33,60%
NC_br	14,4%	16,4%	6,1%	33,50%
NR_br	0,2%	20,6%	6,1%	21,50%
NM_ab	1,2%	14,1%	12,9%	23,70%
NC_ab	24,1%	21,3%	3,8%	44,30%
NR fosa	8,1%	18,4%	1,3%	20,70%
NT	14,9%	22,8%	1,5%	30,90%
CPI	6,4%	25,2%	5,8%	30,60%
CPE	21,3%	24,0%	0,4%	32,90%
Sural	0,4%	11,6%	3,0%	9,90%

*Solo se consideran los casos del tramo de edad madura (edad ≥ 20 años)*

En la *tabla 4.26*, se muestran los niveles de ajuste R<sup>2</sup> de ASN en las regresiones independientes respecto a cada parámetro somático. En ella se observa:

- En los nervios periféricos, las variaciones de su ASN se explican principalmente por la variación del parámetro IMC, que es el que justifica en mayor medida las variaciones de los ASN de los nervios.
- La variación de la edad explica de forma residual las variaciones del ASN en los nervios periféricos, salvo en los nervios NC en el brazo y NC en el

antebrazo. En los nervios NT y CPE la dependencia de la edad está al nivel de la dependencia del IMC.

- La variación de la altura explica de forma residual las variaciones del ASN en los nervios periféricos, salvo en el nervio NM en el brazo y en el antebrazo, en los que aporta de forma equivalente al IMC.
- Así mismo, se comprueba con el modelo de regresión múltiple que, al combinar los cambios en la edad, el IMC y la altura, se mejora la explicación de la variación observada en los ASN. Por ejemplo, la variación del ASN del nervio NM en el brazo se justifica en un 5,1% por la variación de la edad, en un 10,6% por la variación del IMC y en un 16,7% por la variación de la altura, y se incrementa a un 33,60 % cuando se consideran combinados los cambios de la edad, el IMC y la altura.

En el caso del nervio sural, no es significativa la dependencia de los parámetros somáticos. En este caso, al ser la medida del ASN media muy baja, el error de cuantificación oculta cualquier otra dependencia.

#### 4.2.2.3 Comparación de las distribuciones de ASN de los nervios del mapa neural en función del género.

Se han comparado las distribuciones de cada uno de los nervios del mapa neural que corresponden a los subgrupos hombre/mujer. Para comprobar las diferencias de las dos distribuciones, se ha aplicado la prueba de t-Student de comparación de distribuciones de muestras independientes, que presupone que las distribuciones son normales, validándose en un segundo paso con la prueba de Mann-Whitney, que no requiere que sean gaussianas las distribuciones que se compraran. Los resultados de ambas pruebas son similares:

En ambos casos se contrasta la hipótesis nula  $H_0$ : “La distribución del ASN para hombres y mujeres son estadísticamente iguales”. Podrá ser rechazada si su significación es menor de 0,05, dado que se utiliza un nivel de confianza del 95%.

Se ha considerado la comparación de las distribuciones de los valores del ASN de las muestras, en todos los rangos de edad, y separando el rango de edad de crecimiento (0-19 años) del de edad madura (20-80 años).

*Tabla 4.27: Resultados tStudent y Mann-Whitney del ASN por el género en el rango global [0 .. 80] años.*

ASN	Num H/M	Diferencias medias (H-M)			tStudent Sign(95%)	Mann-Whitney Sign(95%)	Son diferentes
		Valor	Valor(%)	Valor [I.C.(95%)]			
C5	43/53	0,269	3,23%	[1,209...-0,663]	0,568	0,215	NO
C6	43/54	0,995	8,38%	[2,372...-0,382]	0,155	0,425	NO
C7	42/54	0,337	2,64%	[1,921...-1,246]	0,673	0,717	NO
C8	26/44	0,171	1,53%	[1,977...-1,634]	0,849	0,932	NO
NM_Brazo	40/54	1,162	12,87%	[2,604...0,635]	0,002	0,001	SI
NC_Brazo	40/55	0,984	12,94%	[2,101...-0,133]	0,083	0,025	SI
NR_Brazo	40/55	0,252	5,39%	[0,791...-0,287]	0,355	0,373	NO
NM_Antebrazo	40/56	1,273	18,04%	[2,008...0,539]	0,001	0,001	SI
NC_Antebrazo	40/55	0,884	15,08%	[1,581...0,187]	0,014	0,021	SI
NR_Fosa	40/55	0,432	7,45%	[1,197...-0,334]	0,265	0,296	NO
NT	43/56	0,461	3,72%	[2,014...-1,092]	0,557	0,536	NO
CPI	42/55	3,507	15,17%	[7,197...-0,182]	0,062	0,084	NO
CPE	42/54	0,017	0,21%	[0,978...-1,012]	0,973	0,767	NO
Sural	42/53	0,211	6,95%	[0,642...-0,220]	0,331	0,490	NO

*Se consideran los casos de todas las edades [0..80] años.*

*Sign < 0.05 La hipótesis H0 debe ser rechazada. Los valores medios H/M son diferentes.*

*Sign ∈ [0,05..0,07] La hipótesis H0 debe ser rechazada débilmente.*

*Sign > 0.07 No puede rechazarse H0, los valores medios H/M pueden ser iguales.*

En la tabla previa se comprueba que existe una diferencia significativa en el valor medio de la distribución del ASN de los nervios NM y NC, tanto en el brazo como en el antebrazo. En ellos, el valor medio de la distribución de las mujeres es significativamente inferior que en la de los hombres. En el caso del nervio CPI, no puede ser rechazado que sean iguales, pero podría ser rechazado para un nivel de referencia ligeramente inferior. Para los restantes nervios no puede rechazarse que sean iguales los valores medios de las distribuciones de los ASN de la distribución de hombres y de mujeres.

Bajo la consideración de que la fuerte correlación entre ASN y edad en la edad de crecimiento puede enmascarar otras correlaciones, se aplica el análisis diferenciando los dos rangos de edad: [0-19] y [20-80]. Los resultados se muestran en las *tablas 4.28 y 4.29*.

Se comprueba que, para el rango de edad 0-19 años, las diferencias entre las distribuciones de hombre y mujer están muy lejos de ser significativas. Esto podría ser debido tanto a que no hay diferencias por género, o también por ser bajo el número de muestras en este rango.



Tabla 4.28: Resultados tStudent y Mann-Whitney del ASN por el género en el rango [0 .. 19] años.

ASN	Num H/M	Diferencias medias (H-M)			tStudent Sign(95%)	Mann-Whitney Sign(95%)	Son diferentes
		Valor	Valor(%)	Valor [I.C.(95%)]			
C5	13/10	0,554	8,01%	[2,662...-1,554]	0,582	0,228	NO
C6	13/11	1,608	17,08%	[4,366...-1,149]	0,239	0,208	NO
C7	13/11	1,720	16,78%	[5,144...-1,703]	0,309	0,331	NO
C8	7/10	0,293	3,44%	[1,580...-2,166]	0,744	1,000	NO
NM_Brazo	11/11	0,227	3,27%	[1,848...-1,393]	0,773	0,847	NO
NC_Brazo	11/11	0,318	6,16%	[1,670...-1,034]	0,629	0,562	NO
NR_Brazo	11/11	0,000	0,00%	[0,781...-0,781]	1,000	0,847	NO
NM_Antebrazo	11/12	1,027	19,44%	[2,294...-0,241]	0,107	0,118	NO
NC_Antebrazo	11/11	0,818	18,55%	[1,848...-0,211]	0,113	0,217	NO
NR_Fosa	11/11	0,136	3,34%	[1,029...-0,756]	0,753	0,652	NO
NT	13/12	1,186	12,89%	[3,102...-0,731]	0,213	0,205	NO
CPI	12/11	0,928	6,70%	[5,286...-3,430]	0,662	0,695	NO
CPE	12/11	0,424	7,53%	[1,689...-0,841]	0,493	0,413	NO
Sural	12/10	0,342	14,33%	[0,992...-0,309]	0,286	0,314	NO

Se consideran los casos de todas las edades [0..19] años.

*Sign < 0.05* La hipótesis H0 debe ser rechazada. Los valores medios H/M son diferentes.

*Sign > 0.05* No puede rechazarse H0, los valores medios H/M pueden ser iguales.

Tabla 4.29: Resultados tStudent y Mann-Whitney del ASN por el género en el rango [20 .. 80] años.

ASN	Num H/M	Diferencias medias (H-M)			tStudent Sign(95%)	Mann-Whitney Sign(95%)	Son diferentes
		Valor	Valor(%)	Valor [I.C.(95%)]			
C5	30/43	0,469	5,35%	[1,500...-0,563]	0,368	0,306	NO
C6	30/43	1,242	9,79%	[2,651...-0,167]	0,083	0,071	NO
C7	29/43	0,356	2,61%	[1,966...-1,283]	0,665	0,601	NO
C8	19/34	0,527	4,37%	[2,653...-1,600]	0,617	0,662	NO
NM_Brazo	29/43	2,336	24,15%	[3,266...1,407]	0,000	0,000	SI
NC_Brazo	29/44	1,520	18,22%	[2,672...0,367]	0,011	0,000	SI
NR_Brazo	29/44	0,510	10,02%	[1,018...0,002]	0,049	0,068	Casi SI
NM_Antebrazo	29/44	1,552	20,38%	[2,219...0,885]	0,000	0,000	SI
NC_Antebrazo	29/44	1,102	17,49%	[1,847...0,356]	0,005	0,004	SI
NR_Fosa	29/44	0,753	11,91%	[1,552...-0,046]	0,064	0,080	NO
NT	30/44	0,724	5,38%	[2,467...-1,019]	0,409	0,415	NO
CPI	30/44	5,774	22,21%	[9,360...2,189]	0,002	0,002	SI
CPE	30/43	0,177	2,03%	[1,230...-0,876]	0,738	0,906	NO
Sural	30/43	0,284	8,78%	[0,794...-0,227]	0,269	0,382	NO

Se consideran los casos de todas las edades [20..80] años.

*Sign < 0.05* La hipótesis H0 debe ser rechazada. Los valores medios H/M son diferentes.

*Sign > 0.05* No puede rechazarse H0, los valores medios H/M pueden ser iguales.

Para el caso del rango de edad 20-80 años, las diferencias mostradas en el análisis del conjunto global de edades se hacen más evidentes. Las distribuciones de los nervios de las extremidades superiores NM y NC en el brazo y en el antebrazo, y NR en el brazo son significativamente diferentes entre hombre y mujer, a los que se suma el caso del nervio CPI.

Este último resultado, sugiere de forma indirecta que la no existencia de diferencias en el rango de edad de crecimiento es significativa. Aunque el número de muestras sea pequeño, al eliminarlo del conjunto global resulta en que se obtienen unas



diferencias mucho más significativas entre hombre/mujer para la distribución restante (edad madura).

Para afirmar la dependencia del ASN con el género en ciertos nervios (NM y NC en brazo y antebrazo, NR en el brazo y CPI) se debe asegurar que es una dependencia directa, y no es inducida indirectamente por las dependencias del ASN de otras variables somáticas como edad, IMC y altura. En la *tabla 4.1*, se han mostrado la correlación del género con estas magnitudes, y de ellas, se puede concluir:

- La edad y el IMC no están correlacionadas con el género en la muestra, por lo que no pueden ser los que inducen la dependencia observada del género.
- La altura si está correlacionado con el género ( $R_{\text{Spearman}}=0,207$ ), y aunque es baja, sí puede ser fuente de confusión. En la *tabla 4.22*, se mostró la dependencia del ASN con la altura, de la que se ha extraído en la *tabla 4.30*, la sección que es de interés ahora.

*Tabla 4.30: Correlación de los valores ASN con la altura en el rango [20 .. 80] años.*

ASN	Altura		
	R <sup>2</sup>	Sign(95%)	$\alpha_{\text{Altura}}$
C5	0,01	0,398	2,274
C6	0,003	0,644	1,706
C7	0,002	0,683	1,734
C8	0	0,911	-0,587
NM_br	0,167	0	9,151
NC_br	0,061	0,036	6,665
NR_br	0,061	0,035	2,887
NM_ab	0,129	0,002	5,82
NC_ab	0,038	0,097	3,042
NR_fosa	0,013	0,338	1,984
NT	0,015	0,297	4,671
CPI	0,058	0,04	18,938
CPE	0,004	0,589	-1,451
Sural	0,03	0,143	1,799

Se consideran los casos de todas las edades [20..80] años.

*Sign < 0.05* La correlación es estadísticamente significativa.

*Sign > 0.05* No puede rechazarse que ASN y Altura no estén correlacionadas.

En la *tabla 4.30* se muestra que la dependencia del ASN con la altura coincide para el mismo grupo de nervios en los que el ASN presentaba una dependencia con el género. Esto hace que no se pueda descartar que la dependencia del ASN con el género sea sólo un reflejo de confusión, inducido por la dependencia del ASN con la altura.

### 4.2.3 Hipótesis: El ASN decrece de proximal a distal

En este apartado se aborda la validación estadística de la hipótesis: “En la población normal el área de un nervio disminuirá de proximal a distal a lo largo de una extremidad”.

En la *tabla 4.31* se muestran los casos en los que se valida la hipótesis:

*Tabla 4.31: Pares de nervios periféricos que se comparan como posiciones proximal y distal.*

Extremidad	Proximal	Distal
Brazo	NM_brazo	NM_antebrazo
	NC_brazo	NC_antebrazo
	NR_brazo	NR_antebrazo
Pierna	CPI	NT

En este caso la comparación se realiza extremidad a extremidad y, por tanto, la muestra está constituida por 200 extremidades (derecha/izquierda) de los 100 casos que constituyen el grupo de control.

#### *Estrategias de validación de la hipótesis.*

La estrategia de validación de la hipótesis ha sido el análisis de la distribución de las diferencias  $ASN_{Diferencia} = ASN_{Proximal} - ASN_{Distal}$  de los nervios realizadas en ambas extremidades de cada individuo de la muestra de control. La hipótesis quedará probada si la media es mayor que cero, y el cero no se encuentra dentro de su intervalo de confianza para el nivel de seguridad del 95%. Esto equivale a la comparación estadística de dos grupos de medidas emparejadas utilizando la prueba tStudent que proporciona resultados fácilmente interpretables. Sin embargo, la prueba tStudent sólo tiene estrictamente validez si la distribución de las diferencias es gaussiana normal, lo cual no es cierto en este caso, ya que los valores de las diferencias son pequeños frente al error de cuantificación. Por ello, complementariamente también, se realiza la comparación utilizando la prueba no paramétrica de Wilcoxon que no requiere la normalidad. Este criterio establece como hipótesis nula ( $H_0$ ): “La mediana de la diferencia puede ser nula”, y esta hipótesis podrá ser rechazada con un nivel de confianza del 95% si la significación estadística  $Sign_{Wilcoxon}(95\%) < 0.05$ .

En la *tabla 4.32* se muestran los resultados de las comparaciones proximal/distal de las cuatro parejas de nervios en las que se comparan sus ASN.

**Tabla 4.32: Resultados de la comparación  $ASN_{proximal}$  vs  $ASN_{distal}$  utilizando pruebas de tStudent y Wilcoxon.**

Comparación	N	T. tStudent				T. Wilcoxon	
		Es normal	Valor	Valor(%)	IC(-95%)	Sign (95%)	Resultado comparación
NM_br vs NM_ab	189	NO	1,942	21,48%	[1,655..2,229]	0,000	$ASN_{proximal} > ASN_{distal}$
NC_br vs NC_ab	190	NO	1,742	22,65%	[1,408..2,076]	0,000	$ASN_{proximal} > ASN_{distal}$
NR_br vs NR_fosa	190	NO	-1,121	-21,48%	[-1,360..-0,882]	0,000	$ASN_{distal} > ASN_{proximal}$
CPI vs NT	194	NO	10,64	46,00%	[9,565..11,724]	0,000	$ASN_{proximal} > ASN_{distal}$

El test tStudent no es estadísticamente significativa porque las distribuciones de las diferencias no son gaussianas.

La Sign(95%) del test de Wilcoxon valida la hipótesis  $H_0$ : “La mediana de proximal no es mayor que la mediana de la distal”.

De ellas se deducen que en promedio:

- $ASN_{NM\_ab} \approx 78,52\% \ ASN_{NM\_br}$
- $ASN_{NC\_ab} \approx 77,37\% \ ASN_{NC\_br}$
- $ASN_{NT} \approx 54,00\% \ ASN_{CPI}$

En el caso del nervio NR, la diferencia de los ASN proximal distal esta invertida, esto es, el ASN de la posición distal ( $ASN_{NR\_fosa}$ ) es mayor que el ASN de la posición proximal ( $ASN_{NR\_br}$ ).

- $ASN_{NR\_fosa} \approx 121,48\% \ ASN_{NR\_br}$

Todas las diferencias de valor ASN entre los correspondientes nervios proximales y distales son estadísticamente significativas para la población para un nivel de confianza del 95% ( $Sign_{Wilcoxon}(95\%)=0.000<0.05$ ).

#### 4.2.4 Hipótesis: El DMF es menor en las extremidades superiores que en las inferiores.

Se trata de verificar estadísticamente que el DMF es menor en nervios de las extremidades superiores que en las extremidades inferiores, para un mismo nivel anatómico (antebrazo vs pierna). Los nervios que se han comprado son el NM y NC en las extremidades superiores, y los nervios NT, CPI y CPE de las extremidades inferiores. En la *tabla 4.33* se reproducen las características estadísticas del DMF, información que ya fue mostrada en las *tablas 4.3 y 4.11*.

*Tabla 4.33: Características estadísticas del DMF de los nervios considerados de las extremidades superiores e inferiores.*

DMF	N	Media	Desv.Est	Normalidad
<b>Extremidades superiores</b>				
NM_ab	188	0,875	0,18	Normal
NC_ab	189	0,786	0,164	No normal
<b>Extremidades inferiores</b>				
NT	198	0,877	0,232	No normal
CPI	194	1,254	0,294	Normal
CPE	193	1,303	0,389	No normal

En la *tabla 4.33* se muestra que los valores medios de DMF de las extremidades superiores (0,875 y 0,786 mm) son inferiores al de las extremidades inferiores (0,877, 1,254 y 1,303 mm). Para validar la hipótesis hay que verificar que estos valores no son consecuencia de la muestra utilizada, sino que para un nivel de confianza del 95%, se mantendrían para cualquier muestra que fuese extraída de la población. Como las distribuciones de los diferentes DMFs no siempre pueden ser consideradas normales, la comparación se ha realizado utilizando el método t-Student y el método Wilcoxon. En ambos métodos se consideran valores relacionados, esto es se comparan los nervios de cada persona y para cada lado (extremidad derecha e izquierda).

En la *tabla 4.34*, se muestra los resultados de la comparación de las distribuciones de los valores DMF de los nervios que se consideran:

- Como se muestra en la tabla, las diferencias de los valores de los DMF tienen significación estadística en todos los casos salvo en la comparación entre DMF\_NT frente a DMF\_NM\_ab, en los que la diferencia no tiene significación estadística
- En conclusión, no puede mantenerse la hipótesis para todos los nervios, ya que el diámetro fascicular mayor del nervio NM en el antebrazo no es significativamente menor que el NT en el tobillo.

*Tabla 4.34: Características estadísticas del DMF de los nervios considerados de las extremidades superiores e inferiores.*

Comparación DMF	N	Test tStudent			Wilcoxon	
		Diferencias			Signo diferencias	
		Media	IC(95%)	Sign(95%)	V/F/N	Sign(95%)
DMF_NT > DMF_NM_ab	188	0,000	[-0,048..0,047]	0,989	84/92/12	0,849
DMF_NT > DMF_NC_ab	189	0,090	[0,048..0,133]	0,000	108/61/20	0,000
DMF_CPI > DMF_NM_ab	186	0,383	[0,326..0,440]	0,000	146/29/11	0,000
DMF_CPI > DMF_NC_ab	187	0,473	[0,419..0,528]	0,000	167/14/6	0,000
DMF_CPE > DMF_NM_ab	185	0,429	[0,362..0,496]	0,000	160/23/2	0,000
DMF_CPE > DMF_NC_ab	186	0,522	[0,457..0,587]	0,000	166/13/7	0,000

#### 4.2.5 Hipótesis: El ASN está correlacionado con lateralidad dominante (diestro/zurdo).

En esta sección se busca validar la hipótesis: “el ASN de las raíces y nervios del lado dominante (derecho para los individuos diestros, e izquierdo para los zurdos) es mayor que el ASN del otro lado”.

Para ello se organizaron los datos correspondientes al ASN de cada nervio en dos grupos: dominante y secundario. El grupo dominante estaba constituido por los valores del lado derecho de los diestros y por los valores del lado izquierdo de los zurdos. Los valores de ambos grupos se compararon para cada persona como muestras emparejadas, para estimar la media de las diferencias entre los valores emparejados. Si se demostraba con significación estadística que la media de las diferencias era positiva, quedaba demostrada la hipótesis.

En esta sección, se describe detalladamente el tratamiento estadístico que se utilizó para el caso de la raíz C6 y en la *tabla 4.35* se muestran los resultados de aplicar el mismo tratamiento a todos los nervios del mapa neural. En el *anexo 4.III* se muestran los detalles gráficos del análisis para cada uno de ellos.

En la *figura 4.13* se muestran los resultados del análisis aplicado al nervio C6.

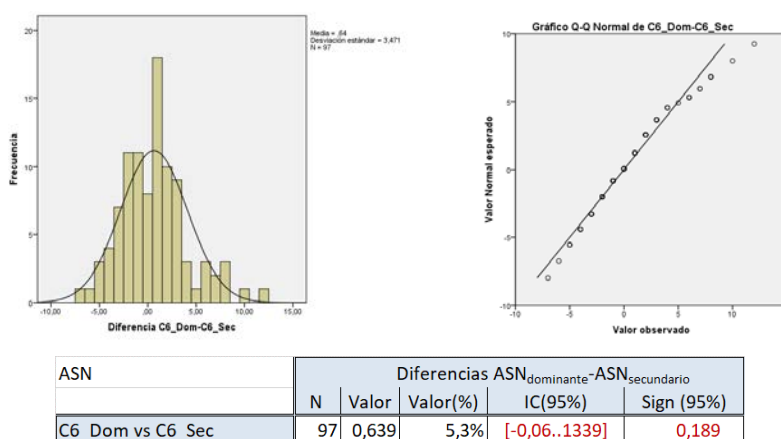


Figura 4.13. Resultados análisis de diferencias ASNC6\_Dom-ASNC6\_Sec por test de Wilcoxon.

El resultado es que la diferencia de las medias es  $ASN_{C6\_Dom} - ASN_{C6\_Sec} = 0,639 \text{ mm}^2$ . Esto supone que en promedio el ASN del lado dominantes es un 5,3% mayor que el del lado no dominante.

Los intervalos de confianza son estadísticamente válidos sólo si la distribución de las diferencias es normal. Este no es el caso, ya que las diferencias son valores reales pequeños y por tanto con un gran error de cuantificación. Por ello se validó la comparación usando la prueba Wilcoxon, válida para cualquier tipo de distribución. El resultado fue  $\text{Sign}(95\%) = 0,189 > 0,05$ , que tampoco validó la diferencia. Los resultados del análisis indican que la diferencia encontrada para la raíz C6 no es estadísticamente significativa.

En la *tabla 4.35* se muestra los resultados de realizar la comparación entre lado dominante y no dominante en todas las raíces y nervios del mapa neural. De ella se pueden obtener las siguientes conclusiones:

*Tabla 4.35: Comparación del ASN del lado dominante (derecho/diestro - izquierdo/zurdo) frente al no dominante (izquierdo/diestro - derecho/zurdo) para los nervios del mapa neural.*

ASN	Diferencias $\text{ASN}_{\text{dominante}} - \text{ASN}_{\text{secundario}}$				
	N	Valor	Valor(%)	IC(95%)	Sign (95%)
C5_Dom vs C5_Sec	96	0,427	5,0%	[-0,051..0,905]	0,070
C6_Dom vs C6_Sec	97	0,639	5,3%	[-0,060..1,339]	0,189
C7_Dom vs C7_Sec	96	0,490	3,8%	[-0,252..1,232]	0,101
C8_Dom vs C8_Sec	70	0,171	1,5%	[-0,709..1,051]	0,555
NMbr_Dom vs NMbr_Sec	94	-0,149	-1,7%	[-0,514..0,216]	0,522
NCbr_Dom vs NCbr_Sec	95	0,495	6,3%	[-0,034..1,024]	0,062
NRbr_Dom vs NRbr_Sec	95	0,305	6,3%	[0,022..0,589]	0,035
NMab_Dom vs NMab_Sec	96	0,698	9,4%	[0,368..1,028]	0,040
NCab_Dom vs NCab_Sec	95	0,442	7,3%	[0,124..0,760]	0,008
NRfosa_Dom vs NRfosa_Sec	95	0,232	3,9%	[-0,127..0,590]	0,069
NT_Dom vs NT_Sec	99	0,313	2,5%	[-0,313..0,940]	0,447
CPI_Dom vs CPI_Sec	97	-1,000	-4,4%	[-2,466..0,466]	0,147
CPE_Dom vs CPE_Sec	96	0,302	3,7%	[-0,176..0,780]	0,156
Sural_Dom vs Sural_Sec	95	0,095	3,1%	[-0,124..0,313]	0,370

**Valor(%):** Valor de la diferencia  $\text{ASN}_{\text{Dominante}} - \text{ASN}_{\text{Secundario}}$  normalizado por el valor medio de ASN.

**Sign(95%):** Corresponde a la prueba de Wilcoxon y valida la hipótesis  $H_0$ : La mediana de proximal no es mayor que la mediana de la distal. La prueba de regresión lineal queda validada si en el intervalo de confianza no queda incluido el valor 0.

- Cuando se estudia la hipótesis utilizando las diferencias entre el ASN medio del lado dominante y el ASN del lado no dominante, los datos de la muestra dan resultado positivo que varía entre el 1,5% al 9,4 % (ocurre la excepción en el nervio NM\_br y el CPI donde la tendencia es al revés). Sin embargo, esta tendencia no resulta estadísticamente significativa cuando se infiere para la población, salvo en los nervios de las extremidades superiores NR\_br NM\_ab y

NC\_ab (y NC\_br y NR\_fosa con un nivel de confianza ligeramente inferior al 95%), en los que se demuestra que el lado dominante presenta ASN mayores.

#### **4.2.6 Hipótesis: Homogeneidad en los nervios periféricos.**

Todos los nervios periféricos estudiados en los 100 voluntarios sanos incluidos en esta tesis doctoral mostraron un patrón fascicular normal en los segmentos explorados ecográficamente. Esto es, mostraron unos fascículos nerviosos homogéneamente hipoecoicos y con márgenes bien definidos y un tejido conectivo hiperecogénico y homogéneo. En el caso de las raíces, cuando mostraron un patrón oligo o multifascicular, también se demostró este hecho.

#### **4.2.7 Hipótesis: Los nervios periféricos en canales osteofibrosos tienden a un patrón monofascicular.**

Se valoró específicamente el número de fascículos por cada raíz nerviosa cervical o nervio periférico en las extremidades estudiado, clasificándolos en monofasciculares, oligofasciculares o multifasciculares (se excluyó el sural ya que, debido a su pequeña área, la precisión de esta valoración era más difícil). En la *tabla 4.36* se muestra el número y la tasa de ocurrencia de cada tipo de patrón fascicular que se ha encontrado en la muestra de control. Así mismo, se muestran los intervalos de confianza de las tasas, cuando los resultados se infieren de la muestra a la población.

Tabla 4.36: Frecuencia de aparición de los diferentes tipos de patrón fascicular.

Patrón fascicular	Monofascicular		Oligofascicular		Multifascicular		Total
C5	192	99,0%	0	0,0%	2	1,0%	194
C6	192	98,5%	1	0,5%	2	1,0%	195
C7	192	99,5%	0	0,0%	1	0,5%	193
C8	147	100,0%	0	0,0%	0	0,0%	147
NM_br	8	4,2%	6	3,2%	175	92,6%	189
IC(95%)		[1,4%..7,1%]		[0,7%..5,7%]		[88,9%..96,3%]	
NC_br	7	3,7%	2	1,1%	181	95,3%	190
IC(95%)		[1,0%..6,4%]		[0,0%..2,5%]		[92,2%..98,3%]	
NR brazo	68	35,8%	69	36,3%	53	27,9%	190
IC(95%)		[29,0%..42,6%]		[29,5%..43,2%]		[21,5%..34,3%]	
NM_ab	0	0,00%	0	0,0%	192	100,0%	192
NC_ab	0	0,00%	0	0,0%	191	100,0%	191
NR_fosa	3	1,6%	7	3,7%	180	94,7%	190
IC(95%)		[0,0%..3,4%]		[1,0%..6,4%]		[91,6%..97,9%]	
NT	0	0,0%	0	0,0%	199	100,0%	199
CPI	0	0,0%	0	0%	194	100,0%	194
CPE	11	5,7%	54	28,0%	128	66,3%	193
IC(95%)		[2,4%..9,0%]		[21,6%..34,3%]		[59,7%..73,0%]	

IC(95%): Intervalo de incertidumbre para el porcentaje, suponiendo distribución gaussiana.

De estos resultados se deriva que la mayoría de las raíces cervicales presentan un patrón monofascicular, siendo anecdótico las que presentan patrones oligofasciculares (bifasciculares) o multifasciculares.

En cambio, el patrón fascicular predominante en los nervios de las extremidades es el multifascicular, salvo en el NR en el brazo, en el que los tres patrones están bastante equitativamente presentes, y en el CPE, en el que el patrón predominante es el multifascicular, pero existe un porcentaje no despreciable de casos en los que muestra un patrón oligofascicular (y en menor medida monofascicular). Por lo tanto, la hipótesis se confirma, ya que demostramos que el patrón fascicular tiende a monofascicular nervios periféricos de personas sanas en localizaciones en las que existen túneles osteofibrosos (canal de torsión del radial), o están próximos a ellos (el CPE, a la altura de la unión miotendinosa del bíceps está previo a su entrada en el túnel peroneo).

#### 4.2.8 Presencia de márgenes bien definidos en raíces cervicales y nervios periféricos.

En este apartado se analizó la presencia de márgenes bien definidos o borrosos en las raíces cervicales y en los nervios periféricos en las extremidades. Para ello, en la *tabla 4.37* de contingencia se muestra el número y la tasa de cada tipo de margen nervioso descrito que se observa en la muestra, así como los intervalos para un nivel de



confianza del 95% que se infieren a la población. En el caso de las raíces nerviosas cervicales se ha detallado la proporción por grupos de edad.

*Tabla 4.37: Proporciones de márgenes bien definidos vs borrosos.*

Margen	Normal		Borroso		Total N
	N	%	N	%	
C5	189	96,92%	6	3,08%	195
IC(95%)		[94,5%..99,4%]		[0,6%..5,5%]	
0..19 años	48	100,00%	0	0,00%	48
		[94,1%..100%]		[0%..5,9%]	
20..59 años	99	98,02%	2	1,98%	101
		[85,8%..96,9%]		[3,1%..14,2%]	
60..80 años	42	91,30%	4	8,70%	46
		[82,0%..99,5%]		[0,5%..18,0%]	
C6	177	90,77%	18	9,23%	195
IC(95%)		[86,5%..95,5]		[5,0%..13,5%]	
0..19 años	46	95,83%	2	4,17%	48
		[90,1%..100,0%]		[0%..9,9%]	
20..59 años	94	93,07%	7	6,93%	101
		[87,9%..98,2%]		[1,8%..12,1%]	
60..80 años	37	80,43%	9	19,57%	46
		[67,7%..93,2%]		[6,8%..32,3%]	
C7	149	77,20%	44	22,80%	193
IC(95%)		[70,5%..83,9%]		[16,1%..29,5%]	
0..19 años	46	95,83%	2	4,17%	48
		[90,1%..108%]		[0%..9,9%]	
20..59 años	84	83,17%	17	16,83%	101
		[75,2%..91,2%]		[8,8%..24,8%]	
60..80 años	19	43,18%	25	56,82%	44
		[20,9%..65,5%]		[34,5%..79,1%]	
C8	135	91,22%	13	8,78%	148
IC(95%)		[86,4%..96,0%]		[4,0%..13,6%]	
0..19 años	38	100,00%	0	0,00%	38
		[100,0%..100,0%]		[0,0%..0,0%]	
20..59 años	77	89,53%	9	10,47%	86
		[82,7%..96,4%]		[3,6%..17,3%]	
60..80 años	20	83,33%	4	16,67%	24
		[67,0%..99,7%]		[0,3%..33,0%]	
NM_br	189	100,00%	0	0,00%	189
NC_br	190	100,00%	0	0,00%	190
NR_br	190	100,00%	0	0,00%	190
NM_ab	193	100,00%	0	0,00%	193
NC_ab	192	100,00%	0	0,00%	192
NR_fosa	191	100,00%	0	0,00%	191
NT	199	100,00%	0	0,00%	199
CPI	194	100,00%	0	0,00%	194
CPE	193	100,00%	0	0,00%	193
Sural	192	100,00%	0	0,00%	192

*IC(95%): Intervalo de incertidumbre para porcentaje suponiendo distribución gaussiana.*

De los datos que se muestran en la tabla, se concluye que lo más frecuente en personas sanas es que los márgenes, tanto de las raíces cervicales como de los nervios periféricos en las extremidades, estén bien definidos. No obstante, cabe resaltar que, en las raíces cervicales, pueden encontrarse márgenes borrosos hasta en un 22% de los

casos, sobre todo en C7. En cambio, en los nervios periféricos de las extremidades es excepcional describir márgenes borrosos en individuos sanos.

Se observa que las proporciones de presencia de márgenes borrosos son mayores en los grupos de edad intermedio, y sobre todo en el de mayores de 60 años, cumpliéndose esto para las 4 raíces nerviosas cervicales.

Además, se ha estudiado si existe una correlación significativa entre la existencia de margen borroso de varias de las raíces nerviosas cervicales de una misma persona, esto es, si una persona que presenta el margen borroso en una raíz tiene mayor probabilidad de que otras de sus raíces también tengan un margen borroso. En la tabla 4.38 se muestra el factor  $R_{\text{Spearman}}$  de la correlación cruzada entre los 4 nervios raíces del mapa neural. En todos los casos la correlación es estadísticamente significativa ( $\text{ASig}(95\%) < 0.05$ ).

*Tabla 4.38 .- Resultados de la correlación entre la presencia de margen borroso en las raíces nerviosas cervicales del mapa neural en varias raíces de un mismo individuo.*

		Margen C5	Margen C6	Margen C7	Margen C8
Margen C5	$R_{\text{Spearman}}$	1,000	0,559	0,300	0,294
	Sign(95%)		0,000	0,000	0,000
	N	195	195	193	148
Margen C6	$R_{\text{Spearman}}$		1,000	0,572	0,420
	Sign(95%)			0,000	0,000
	N		195	193	148
Margen C7	$R_{\text{Spearman}}$			1,000	0,625
	Sign(95%)				0,000
	N			153	148
Margen C8	$R_{\text{Spearman}}$				1,000
	Sign(95%)				
	N				148

**$R_{\text{Spearman}}$ :** Coeficiente de correlación de Spearman entre la observación de borrosidad en los márgenes de dos nervios.

**Sign(95%):** Significación estadística de la correlación para un nivel de confianza del 95%

**N:** Número de nervios que han sido comparados

En la tabla 4.39 se muestra el incremento de la proporción de observar el margen borroso en un nervio, si ya se ha observado margen borroso en otro nervio.

*Tabla 4.39 .- Proporción de las raíces nerviosas cervicales con márgenes borrosos en función de objetivar márgenes borrosos en otras raíces de la misma persona.*

	% Margen borroso			
	C5	C6	C7	C8
Con Margen C5 borroso		100,0%	83,3%	33,3%
Con Margen C6 borroso	33,3%		94,4%	22,2%
Con Margen C7 borroso	11,4%	31,8%		27,3%
Con Margen C8 borroso	15,4%	30,8%	92,3%	
Muestra	3,1%	9,2%	22,8%	8,8%

Por ejemplo, en el caso del nervio C5 (primera columna de la tabla), la proporción de observaciones con margen borroso en la muestra ha sido del 3.1%, sin embargo, se observa margen borroso en el 33.3% de las observaciones de la muestra en las que también se ha observado margen borroso en C6, en el 11.4% de los que tenía margen borroso en C7 y el 15.4 % de los que tenían margen borroso en C8.

#### 4.2.9 Presencia de señal vascular y variantes anatómicas vasculares.

En este apartado se analizó la presencia de señal vascular en los nervios periféricos, y se comprobó la hipótesis de que, en la población normal, la presencia de señal Doppler es más frecuente en los nervios de las extremidades inferiores, sobre todo en el CPE. Se excluyó de este análisis la valoración de la señal Doppler en las raíces nerviosas cervicales.

Para ello, en la *tabla 4.40* de contingencia se muestra la frecuencia de ocurrencia en cada nervio de las extremidades, diferenciando en ella en primer lugar la ausencia o presencia de señal vascular, y en caso de que existiera, se diferenciaron dos categorías: señal vascular focal o signos ecográficos de variante vascular anatómica en el patrón de vascularización nerviosa.

*Tabla 4.40: Señal Doppler energía intraneural de los nervios periféricos del mapa neural: Ausencia, presencia y variante de vascularización.*

Vascularización	Ausencia		Presencia		Variante		Existencia		Total casos N
	N	%	N	%	N	%	N	%	
NM_br	188	99,47%	1	0,53%	0	0,00%	1	0,53%	189
NC_br	183	96,32%	7	3,68%	0	0,00%	7	3,68%	190
IC(95%)								[1,0%..6,4%]	
NR_br	189	99,47%	1	0,53%	0	0,00%	1	0,53%	190
NM_ab	185	95,85%	3	1,55%	5	2,59%	8	4,15%	193
IC(95%)								[1,3%..7,0%]	
NC_ab	188	97,92%	4	2,08%	0	0,00%	4	2,08%	192
NR_fosa	190	99,48%	1	0,52%	0	0,00%	1	0,52%	191
NT	176	88,44%	23	11,56%	0	0,00%	23	11,56%	199
IC(95%)				[6,8%..16,3%]				[6,8%..16,3%]	
CPI	169	87,11%	25	12,89%	0	0,00%	25	12,89%	194
IC(95%)				[7,8%..17,9%]				[7,8%..17,9%]	
CPE	154	79,79%	14	7,25%	25	12,95%	39	20,21%	193
IC(95%)				[3,2%..11,4%]		[7,6%..18,3%]		[13,9%..26,5%]	

**IC(95%):** Intervalo de incertidumbre para porcentaje suponiendo distribución gaussiana.

Las conclusiones que resultan del análisis de esta tabla son:

- En todos los nervios puede encontrarse señal vascular.
- En los nervios de las extremidades superiores, la vascularización es inferior al 5%.
- En los nervios de las extremidades inferiores, los casos con vascularización presente superan el 10%. Y en el caso del nervio CPE la vascularización supera el 20% y con una alta tasa de variantes anatómicas (13%).

### 4.3 Comparación entre los grupos CMT1A y SGB con el grupo de control

Otro objetivo de esta tesis ha sido constituir un grupo de control general, que represente la normalidad frente a diferentes casos patológicos, que se manifiesten por cambios relevantes en la morfología o características funcionales de los nervios medibles mediante ecografía.

El mapa neural puede ser utilizado con dos objetivos diferentes:

1. Comparación estadística del grupo de control y del grupo patológico para identificar las diferencias ecográficas entre ambos, y comprobar si estas diferencias son significativas para caracterizar la patología.
2. Servir de base para el diseño de herramientas diagnósticas que permitan establecer la probabilidad de que una futura persona padezca la patología contemplada, en base a la medida de ciertos parámetros ecográficos del SNP.

En este apartado se propone, como prueba de concepto, la aplicación del mapa neural para identificar las diferencias morfológicas en el SNP de los pacientes con CMT1A y SGB frente a la normalidad. Para ello, se utiliza un conjunto de casos del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla.

#### 4.3.1 Comparación de parámetros entre el grupo CMT1A y la población normal

En esta sección se compara el grupo de pacientes con CMT1A respecto de la población normal de control, para los parámetros: ASN, DMF, borrosidad de los bordes, patrón fascicular y presencia de señal vascular.

##### 4.3.1.1 Descripción estadística del grupo con la patología CMT1A

El grupo con patología CMT1A está compuesto de 28 personas con edades comprendidas entre 2 y 69 años del que 16 son mujeres y 12 hombres. La *figura 4.14* muestra la distribución de género y edad de este grupo a través de sendos histogramas.

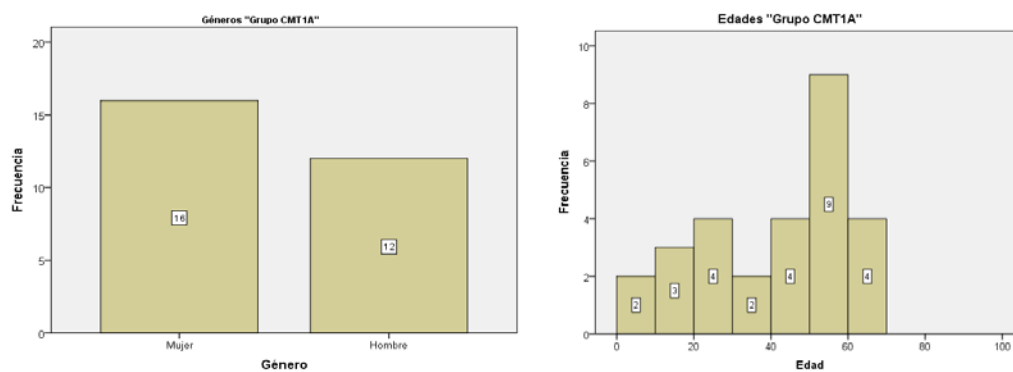


Figura 4.14. Distribución por género y edad del grupo CMT1A.

En la *tabla 4.41*, se muestra la descripción estadística de las medidas de ASN de las raíces y nervios del mapa neural del grupo CMT1A, en comparación con la del grupo control, constituido por las 100 personas de la cohorte de esta tesis.

Tabla 4.41: Descripción estadística de las medidas de ASN del grupo CMT1A y del grupo control.

Medidas ASN	CMT1A			Normal			Distribución Normal
	N	Media	Desv.Est.	N	Media	Desv.Est.	
C5	27	15,056	4,471	96	8,328	2,297	NORMAL
C6	28	24,107	7,754	97	11,876	3,361	NORMAL
C7	27	27,259	8,863	96	12,786	3,847	NORMAL
C8	18	24,083	7,822	70	11,200	3,447	NORMAL
NM_br	27	25,148	13,698	94	9,032	2,336	NORMAL
NC_br	27	20,389	9,404	95	7,605	2,734	No Normal
NR_br	27	10,778	4,499	95	4,679	1,296	NORMAL
NM_ab	28	17,857	8,843	96	7,057	1,834	NORMAL
NC_ab	28	13,714	5,978	95	5,863	1,632	NORMAL
NR_Fosa	27	12,074	4,512	95	5,800	1,808	NORMAL
NT	27	27,185	9,436	99	12,379	3,816	NO NORMAL
CPI	27	50,648	18,890	97	23,119	8,691	NORMAL
CPE	26	17,269	5,881	96	7,974	2,400	NORMAL
Sural	27	4,907	1,876	95	3,037	1,006	NO NORMAL

En la *tabla 4.42* se muestra la descripción estadística de las medidas de los DMF del grupo de pacientes con CMT1A, en comparación con la del grupo control. Como el grupo CMT1A es un grupo extraído de historiales disponibles en el hospital, sólo la mitad de los casos tenían medidas del DMF.

*Tabla 4.42: Descripción estadística de las medidas DMF del grupo CMT1A y del grupo control.*

Medidas DMF	CMT1A			Normal			Distribución Normal
	N	Media	Desv.Est.	N	Media	Desv.Est.	
NM_br	14	2,675	1,299	95	1,386	0,359	NO NORMAL
NC_br	14	3,071	0,927	94	1,249	0,341	NO NORMAL
NR_br	13	2,565	0,807	95	1,452	0,377	NORMAL
NM_ab	14	1,632	0,568	95	0,873	0,180	NORMAL
NC_ab	14	1,693	0,643	95	0,784	0,164	NO NORMAL
NR_Fosa	13	1,408	0,513	95	0,902	0,204	NORMAL
NT	13	1,643	0,460	99	0,877	0,232	NORMAL
CPI	14	2,471	0,441	97	1,254	0,294	NORMAL
CPE	14	2,957	0,678	97	1,303	0,389	NO NORMAL

#### 4.3.1.2 Comparación según los valores medios del ASN entre los pacientes con CMT1A y el grupo de control.

La comparación estadística entre el ASN de cada raíz y nervio del grupo con CMT1A y el grupo control se ha realizado utilizando el test t-Student, para contrastar la igualdad de las medias en grupos de muestras independientes con distribución gaussiana, y el test no paramétrico de Mann-Whitney, que es aplicable en todos los casos y se utiliza como validación de la significación estadística del resultado de la comparación.

La comparación se ha realizado para las medidas de ASN de todos los nervios del mapa neural. En este apartado se explica la metodología utilizada en la comparación aplicada al caso del ASN del nervio C6. En la *figura 4.15*, se muestran los resultados que se obtienen al comparar los ASN del nervio C6 entre el grupo CMT1A y el grupo control.

Los diagramas de cajas mostrados en a) y el diagrama de dispersión mostrado en b) muestran que las distribuciones de ambos grupos tienen sólo un pequeño rango de valores superpuestos, siendo en general los valores del grupo CMT1A superiores a los valores del grupo control. Esto se pone de manifiesto en el diagrama de errores c), en el que se muestra que el valor medio del grupo CMT1A es muy superior (12,250 mm<sup>2</sup>) al valor medio del grupo normal, y sus intervalos de confianza para el nivel de confianza del 95% no están superpuestos. En la tabla d) se muestran los resultados de la comparación entre ambos grupos utilizando la prueba t-Student y en la tabla e) la prueba Mann Whitney. Los resultados de ambas pruebas demuestran que las distribuciones de las ASN de los pacientes con CMT1A y las del grupo control son diferentes, con una completa significación estadística (Sign(95%)= 0.000 <0,05).

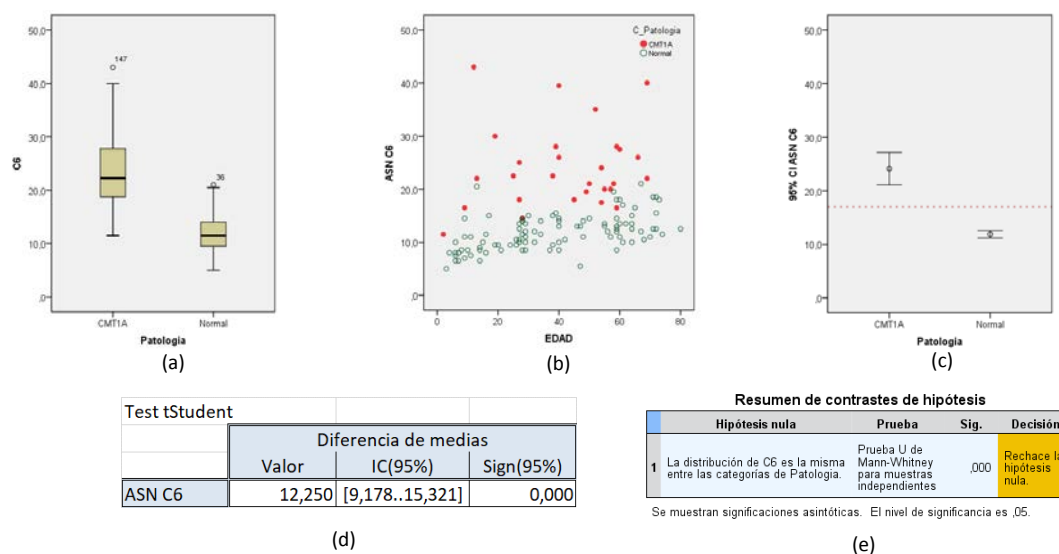


Figura 4.15: Comparación entre los valores ASN C6 medios de los grupos CMT1A y control.

En la *tabla 4.43* se muestran los resultados de la comparación del ASN de todas las raíces y nervios comprendidos en el mapa neural. En el *anexo 4.III* se muestran los resultados detallados de las comparaciones en cada uno ellos.

Tabla 4.43: Comparación de los grupos CMT1A y control utilizando las diferencias de las medias del ASN.

ASN	N <sub>SGR</sub> /N <sub>Normal</sub>	Diferencia de las medias			T. tStudent	MannWhitne	Son diferentes
CMT1A vs Normal		Valor	Valor (%)	IC(95%)	Sign(95%)	Sign(95%)	
C5	27/98	6,734	80,84%	[5,490..7,979]	0,000	0,085	SI
C6	28/98	12,250	103,11%	[10,267..14,233]	0,000	0,000	SI
C7	27/97	14,471	113,14%	[12,181..16,761]	0,000	0,000	SI
C8	18/77	12,940	117,21%	[10,561..15,320]	0,000	0,868	SI
NM_brazo	27/95	16,096	178,24%	[13,202..18,989]	0,000	0,003	SI
NC_brazo	27/95	12,784	167,98%	[10,624..15,320]	0,000	0,079	SI
NR_brazo	27/95	6,099	130,32%	[5,068..7,130]	0,000	0,062	SI
NM_antebrazo	28/96	10,800	152,97%	[8,902..12,698]	0,000	0,624	SI
NC_antebrazo	28/96	7,891	134,67%	[6,541..9,241]	0,000	0,047	SI
NR_fosa	27/95	6,274	108,17%	[5,134..7,414]	0,000	0,008	SI
NT	27/100	14,870	120,11%	[12,509..17,231]	0,000	0,013	SI
CPI	27/97	27,530	119,07%	[22,516..32,543]	0,000	0,244	SI
CPE	26/97	9,295	116,62%	[7,8016..10,788]	0,000	0,003	SI
Sural	26/97	2,070	68,11%	[1,563..2,577]	0,000	0,524	SI

Valor(%): Valor de la diferencia de la media normalizada por el valor de la media normal.

Para todas las raíces cervicales y nervios periféricos en las extremidades existe un aumento en la población con CMT1A respecto a la muestra de individuos sanos, y la diferencia de la media del ASN es estadísticamente significativa. Además, si exceptuamos el sural, el incremento es bastante alto para todas las raíces cervicales y nervios periféricos en las extremidades, y varía entre un 81% para el nervio C5 y un 178% para el nervio NM en el brazo. Los mayores incrementos suceden para los nervios



mediano y cubital en el brazo, y en menor medida en el antebrazo. En la *tabla 4.44*, se muestran los nervios ordenados por el incremento que se observa entre la población CMT1A y la de control.

*Tabla 4.44: Segmentos nerviosos estudiados ordenados por el valor normalizado de la diferencia de las medias entre los grupos CMT1A y control.*

ASN CMT1A vs Normal	Diferencia de medias	
	Valor	Valor(%)
NM_brazo	16,096	178,24%
NC_brazo	12,784	167,98%
NM_antebrazo	10,8	152,97%
NC_antebrazo	7,891	134,67%
NR_brazo	6,099	130,32%
NT	14,87	120,11%
CPI	27,53	119,07%
C8	12,94	117,21%
CPE	9,295	116,62%
C7	14,471	113,14%
NR_fosa	6,274	108,17%
C6	12,25	103,11%
C5	6,734	80,84%
Sural	2,07	68,11%

**Valor(%):** Valor de la diferencia de la media normalizada por el valor de la media

#### 4.3.1.3 Comparación según los valores medios del DMF entre los pacientes con CMT1A y el grupo de control.

En la *figura 4.16*, se comparan las distribuciones de los valores del DMF del nervio NM en el brazo en el grupo de pacientes con CMT1A y el grupo de control. En el diagrama de cajas (*a*) y de dispersión (*b*) que se muestran, se comprueba que ambas distribuciones están parcialmente superpuestas. Por el contrario, en el diagrama de error (*c*) se muestra que el valor medio del grupo CMT1A es superior que el valor medio en el grupo de control, y los correspondientes intervalos de confianza en las poblaciones no están superpuestos.

De los resultados de la comparación entre los valores medios de DMF del nervio NM en el brazo del grupo con CMT1A y del grupo control, el valor DMF medio del grupo CMT1A es 1,289 mm mayor que el del grupo normal, y esta diferencia tiene significación estadística (Sign=0.003 <0,05).

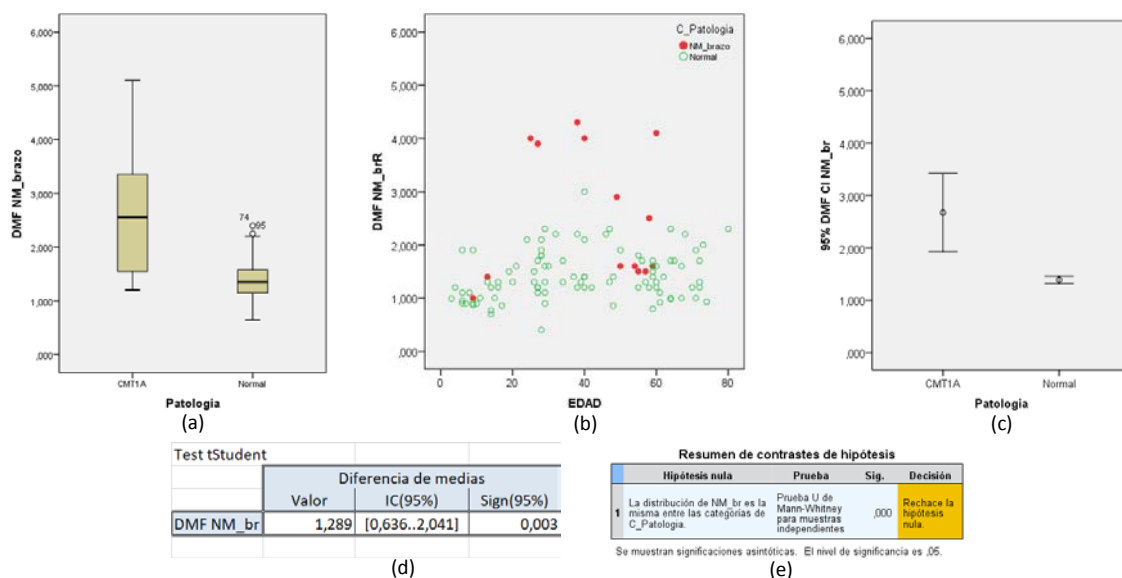


Figura 4.16: Comparación entre los valores DMF medios del NM en el brazo de los grupos CMT1A y control.

En la *tabla 4.45* se muestran los resultados de la comparación del DMF de todos los nervios que conforman el mapa neural. En el *anexo 4.IV* se muestran los análisis detallados para cada uno de ellos.

Tabla 4.45: Comparación de los grupos CMT1A y control utilizando las diferencias de las medias del DMF.

DMF	CMT1A vs Normal	N <sub>SGB</sub> /N <sub>Normal</sub>	Diferencia de las medias			T. tStudent Sign(95%)	MannWhitney Sign(95%)	Son diferentes
			Valor	Valor (%)	IC(95%)			
NM_brazo		13/95	1,360	97,84%	[1,032..1,688]	0,000	0,000	SI
NC_brazo		13/94	1,855	148,37%	[1,587..2,122]	0,000	0,000	SI
NR_brazo		13/95	1,113	76,77%	[0,851..1,375]	0,000	0,000	SI
NM_antebrazo		13/95	0,711	81,75%	[0,562..0,860]	0,000	0,000	SI
NC_antebrazo		13/95	0,904	115,92%	[0,744..1,064]	0,000	0,000	SI
NR_fosa		13/95	0,505	56,13%	[0,354..0,656]	0,000	0,000	SI
NT		13/99	0,766	87,02%	[0,610..0,922]	0,000	0,000	SI
CPI		13/97	1,207	96,59%	[1,022..1,393]	0,000	0,000	SI
CPE		13/97	1,674	128,76%	[1,419..1,928]	0,000	0,000	SI

En todos los nervios, la diferencia de la media del DMF entre los pacientes con CMT y los individuos sanos existe y es estadísticamente significativa, siendo mayor en el nervio cubital en el brazo y en el antebrazo, y en el nervio CPE. En la *tabla 4.46* se muestran la lista de los nervios ordenados por el valor medio de su DMF.

*Tabla 4.46: Segmentos nerviosos estudiados ordenados por el valor normalizado de la diferencia de las medias de DMF entre los grupos CMT1A y control.*

DMF CMT1A vs Normal	Diferencia de medias	
	Valor	Valor(%)
NC_brazo	1,855	148,37%
CPE	1,674	128,76%
NC_antebrazo	0,904	115,92%
NM_brazo	1,36	97,84%
CPI	1,207	96,59%
NT	0,766	87,02%
NM_antebrazo	0,711	81,75%
NR_brazo	1,113	76,77%
NR_fosa	0,505	56,13%

#### 4.3.1.4 Comparación según la homogeneidad y el patrón fascicular entre los pacientes con CMT1A y el grupo de control.

Los fascículos se han descrito como homogéneamente hipoeoicos y bien delimitados en todos los pacientes.

En la *tabla 4.47* se comparan para cada uno de los nervios del mapa neural la presencia de cada uno de los tipos de patrones fasciculares establecidos en este trabajo (monofascicular, oligofascicular y multifascicular) entre el grupo de casos con el diagnóstico de CMT1A y el grupo de control.

La comparación se realiza utilizando la prueba de chiCuadrado, que chequea la hipótesis nula H0: Los dos grupos no presentan el mismo patrón de presencia de los diferentes patrones fasciculares. Si su significación estadística Sign(95%) es inferior a 0.05, la hipótesis debe ser rechazada, lo que significa que la enfermedad no modifica la presencia de los diferentes patrones respecto del grupo normal de referencia.

Como se comprueba en la tabla con los resultados de la comparación, en todos los nervios se puede afirmar con plena significación estadística (Sign(95%)=0,000<0,005) que el grupo de pacientes con CMT1A y el de referencia no tienen diferentes distribuciones de los tres tipos de patrón fascicular.

*Tabla 4.47 Comparación de la ocurrencia de patrones fasciculares entre el grupo con CMT1A y el grupo control.*

Patrón fascicular	Grupo	Monofascicular		Oligofascicular		Multifascicular		Total	Sign(95%)	Son Independientes
		N	%	N	%	N	%			
C5	CMT1A	54	100,0%	0	0,0%	0	0,0%	54	0,000	SI
	Normal	192	99,0%	0	0,0%	2	1,0%	194		
C6	CMT1A	56	100,0%	0	0,0%	0	0,0%	56	0,000	SI
	Normal	192	98,5%	1	0,5%	2	1,0%	195		
C7	CMT1A	54	100,0%	0	0,0%	0	0,0%	54	0,000	SI
	Normal	192	99,5%	0	0,0%	1	0,5%	193		
C8	CMT1A	36	100,0%	0	0,0%	0	0,0%	36	0,000	SI
	Normal	147	100,0%	0	0,0%	0	0,0%	147		
NM_br	CMT1A	6	11,1%	1	1,9%	47	87,0%	54	0,000	SI
	Normal	8	4,2%	6	3,2%	175	92,6%	189		
NC_br	CMT1A	14	25,9%	0	0,0%	40	74,1%	54	0,000	SI
	Normal	7	3,7%	2	1,1%	181	95,3%	190		
NR_br	CMT1A	20	37,0%	0	0,0%	34	63,0%	54	0,000	SI
	Normal	68	35,8%	69	36,3%	53	27,9%	190		
NM_ab	CMT1A	0	0,0%	0	0,0%	56	100,0%	56	0,000	SI
	Normal	0	0,0%	0	0,0%	192	100,0%	192		
NC_ab	CMT1A	4	7,1%	0	0,0%	52	92,9%	56	0,000	SI
	Normal	0	0,0%	0	0,0%	191	100,0%	191		
NR_fosa	CMT1A	0	0,0%	0	0,0%	54	100,0%	54	0,000	SI
	Normal	3	1,6%	7	3,7%	180	94,7%	190		
NT	CMT1A	0	0,0%	0	0,0%	54	100,0%	54	0,000	SI
	Normal	0	0,0%	0	0,0%	199	100,0%	199		
CPI	CMT1A	0	0,0%	0	0,0%	54	100,0%	54	0,000	SI
	Normal	0	0,0%	0	0,0%	194	100,0%	194		
CPE	CMT1A	8	15,4%	0	0,0%	44	84,6%	52	0,000	SI
	Normal	11	5,7%	54	28,0%	128	66,3%	193		

**Sign(95%):** Significación estadística de la hipótesis nula: “Los dos grupos que se comparan no presentan diferentes proporciones de los patrones fasciculares”. Debe ser rechazada si Sign(95%) $\leq$ 0,05.

#### 4.3.1.5 Comparación según la presencia de márgenes borrosos entre los pacientes con CMT1A y el grupo de control.

En la *tabla 4.48* se compara la presencia de márgenes borrosos en las raíces C5, C6, C7 y C8. Así mismo, se ha realizado una prueba estadística chi-Cuadrado sobre si la diferencia de ocurrencia es significativa, esto es, si padecer la patología CMT1A está correlacionado con la presencia de márgenes borrosos en las raíces.

En el caso de las raíces C5, C6 y C7, tanto en el grupo con CMT1A como en el de control, la presencia de márgenes borrosos en alguna de las raíces (derecha o izquierda) tiene una frecuencia que alcanza el 24% para C7 del grupo control, ya descrito previamente en este capítulo.

Tabla 4.48: Correlación de la presencia de márgenes borrosos y CMT1A.

C5	Margen normal		Un margen borroso		Ambos márgenes		Algún margen borroso		Total	Prueba Chi-Cuadrado	
Margen Borroso	N	%	N	%	N	%	N	%		Sign	0,672
Normal	94	95,92%	2	2,04%	2	2,04%	4	4,08%	98		
CMT1A	26	96,30%	0	0,00%	1	3,70%	1	3,70%	27		
C6	Margen normal		Un margen borroso		Ambos márgenes		Algún margen borroso		Total	Prueba Chi-Cuadrado	
Margen Borroso	N	%	N	%	N	%	N	%		Sign	0,423
Normal	87	88,78%	4	4,08%	7	7,14%	11	11,22%	98		
CMT1A	27	96,43%	0	0,00%	1	3,57%	1	3,57%	28		
C7	Margen normal		Un margen borroso		Ambos márgenes		Algún margen borroso		Total	Prueba Chi-Cuadrado	
Margen Borroso	N	%	N	%	N	%	N	%		Sign	0,274
Normal	73	75,26%	4	4,12%	20	20,62%	24	24,74%	97		
CMT1A	24	88,89%	1	3,70%	2	7,41%	3	11,11%	27		
C8	Margen normal		Un margen borroso		Ambos márgenes		Algún margen borroso		Total	Prueba Chi-Cuadrado	
Margen Borroso	N	%	N	%	N	%	N	%		Sign	0,360
Normal	69	89,61%	3	3,90%	5	5,00%	8	10,39%	77		
CMT1A	18	100,00%	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%	18		

El resultado de aplicar la prueba chi-Cuadrado a las muestras utilizadas para verificar la hipótesis (Ho): “Padecer CMT1A no influye en la ocurrencia de bordes borrosos” resulta una significación Sign(95%) muy superior a 0.05 que se requiere para rechazar la hipótesis, Por lo que se concluye que ambos conjuntos no se diferencia por la presencia de márgenes borrosos. Es decir, padecer CMT1A no afecta la probabilidad de presentar márgenes borrosos.

Todos los márgenes de los nervios periféricos en las extremidades de los pacientes con CMT1A fueron descritos como bien definidos.

#### 4.3.1.6 Comparación según la presencia de señal vascular en el Doppler energía entre los pacientes con CMT1A y el grupo de control.

En la *tabla 4.49* se muestra el porcentaje de pacientes con el diagnóstico de CMT1A que mostraron señal vascular en los nervios periféricos de las extremidades (no se detalló esta información para las raíces nerviosas cervicales).

Sólo en el caso de los nervios NM en brazo y antebrazo, NC en el brazo y CPE existe evidencia estadísticamente significativa de que la presencia de señal vascular tenga una distribución diferente entre el grupo CMT1A y el grupo normal de control. En los 4 casos, el grupo de pacientes con CMT1A presentaron mayor proporción de presencia de señal vascular que el grupo de control: en el caso del NM en el brazo y en el antebrazo, la presencia de señal vascular es unas 10 veces superior en los pacientes con CMT que en la población normal; en el NC en el brazo y del CPE, es unas 3 veces superior.

Tabla 4.49: Correlación de la presencia de señal vascular entre el grupo con CMT1A y el grupo de control.

Señal vascular	Ausencia		Presencia		Variante		Total	Prueba Chi-Cuadrado	
NM_brazo	N	%	N	%	N	%		Sign	
Normal	193	99,48%	1	0,52%	0	0,00%	194		0,009
CMT1A	51	94,44%	3	5,56%	0	0,00%	54		
Señal vascular	Ausencia		Presencia		Variante		Total	Prueba Chi-Cuadrado	
NC_brazo	N	%	N	%	N	%		Sign	
Normal	183	96,32%	7	3,68%	0	0,00%	190		0,032
CMT1A	48	88,89%	6	11,11%	0	0,00%	54		
Señal vascular	Ausencia		Presencia		Variante		Total	Prueba Chi-Cuadrado	
NR_brazo	N	%	N	%	N	%		Sign	
Normal	189	99,47%	1	0,53%	0	0,00%	190		0,062
CMT1A	52	96,30%	2	3,70%	0	0,00%	54		
Señal vascular	Ausencia		Presencia		Variante		Total	Prueba Chi-Cuadrado	
NM_antebrazo	N	%	N	%	N	%		Sign	
Normal	184	95,83%	3	1,56%	5	5,00%	192		0,000
CMT1A	48	85,71%	8	14,29%	0	0,00%	56		
Señal vascular	Ausencia		Presencia		Variante		Total	Prueba Chi-Cuadrado	
NC_antebrazo	N	%	N	%	N	%		Sign	
Normal	188	97,92%	4	2,08%	0	0,00%	192		0,193
CMT1A	53	94,64%	3	5,36%	0	0,00%	56		
Señal vascular	Ausencia		Presencia		Variante		Total	Prueba Chi-Cuadrado	
NR_fosa	N	%	N	%	N	%		Sign	
Normal	193	99,48%	1	0,52%	0	0,00%	194		0,597
CMT1A	54	100,00%	0	0,00%	0	0,00%	54		
Señal vascular	Ausencia		Presencia		Variante		Total	Prueba Chi-Cuadrado	
NT	N	%	N	%	N	%		Sign	
Normal	176	88,44%	23	11,56%	0	5,00%	199		0,633
CMT1A	49	90,74%	5	9,26%	0	0,00%	54		
Señal vascular	Ausencia		Presencia		Variante		Total	Prueba Chi-Cuadrado	
CPI	N	%	N	%	N	%		Sign	
Normal	169	87,11%	25	12,89%	0	0,00%	194		0,470
CMT1A	49	90,74%	5	9,26%	0	0,00%	54		
Señal vascular	Ausencia		Presencia		Variante		Total	Prueba Chi-Cuadrado	
CPE	N	%	N	%	N	%		Sign	
Normal	154	79,79%	14	7,25%	25	12,95%	193		0,002
CMT1A	38	73,08%	12	23,08%	2	3,85%	52		

### 4.3.2 Comparación de parámetros entre el grupo SGB y la población normal.

En esta sección se comparó el grupo con SGB respecto de la población normal para los parámetros que se contemplan en el mapa neural: ASN, DMF, borrosidad de los márgenes, presencia de señal vascular y resto de parámetros.

#### 4.3.2.1 Descripción estadística del grupo con patología SGB.

El grupo con SGB está compuesto de 28 personas con edades comprendidas entre 19 y 80 años, del que 12 son mujeres y 16 hombres. La *figura 4.17* muestra la distribución de edades y género de este grupo a través de sendos histogramas.

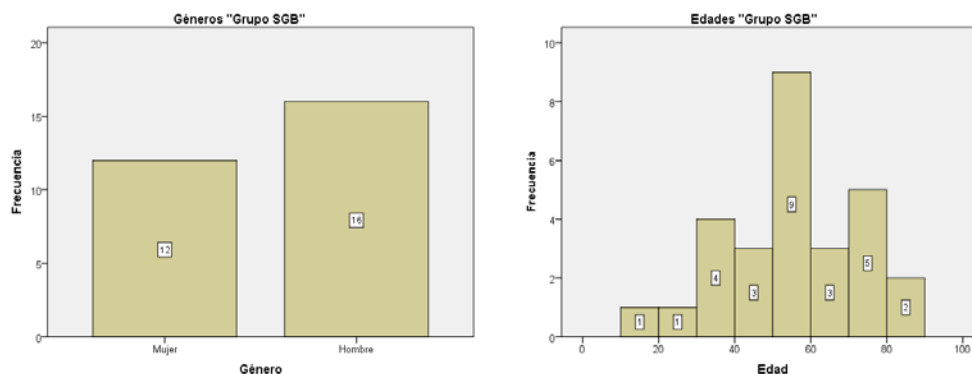


Figura 4.17. Distribución por género y edad del grupo SGB.

En la *tabla 4.50* se muestra la descripción estadística de las medidas del ASN de los nervios del grupo de pacientes con SGB, en contraste con la descripción de las mismas medidas de un grupo constituido por las 75 personas del grupo de control en el mismo rango de edad [19..80] años.

Tabla 4.50: Descripción estadística de las medidas de ASN del grupo de pacientes con SGB y del grupo de control.

Medidas ASN	Grupo SGB			Grupo normal			Distribución normal
	N	Media	Desv.Est.	N	Media	Desv.Est.	
C5	27	10,111	3,437	75	8,760	2,157	NORMAL
C6	27	16,556	5,400	75	12,607	2,963	NORMAL
C7	27	20,852	7,762	74	13,554	3,396	NORMAL
C8	9	12,000	3,606	58	12,026	3,325	NORMAL
NM_br	28	11,500	2,969	74	9,669	2,089	NORMAL
NC_br	28	9,411	3,286	74	8,291	2,615	No Normal
NR_br	26	5,915	1,979	74	5,068	1,124	NORMAL
NM_ab	28	7,732	1,323	74	7,595	1,554	NORMAL
NC_ab	28	7,107	2,105	74	6,284	1,485	NORMAL
NR_Fosa	26	7,615	2,430	74	6,291	1,682	NORMAL
NT	27	16,685	6,550	75	13,373	3,658	NO NORMAL
CPI	26	29,481	10,556	75	25,933	7,483	NORMAL
CPE	26	12,154	5,890	75	8,673	2,144	NORMAL
Sural	23	3,065	0,921	75	3,207	1,000	NO NORMAL

El grupo normal de contraste está constituido por las personas del grupo de control en el rango de edad [19..80] años.

En la *tabla 4.51* se muestra la descripción estadística de las medidas de DMF del grupo con SGB y del grupo de control. Como el grupo de pacientes con SGB es un grupo extraído de historiales disponibles en el hospital, sólo la mitad de los casos incluidos tenían medidas de DMF.

*Tabla 4.51: Descripción estadística de las medidas DMF del grupo de pacientes con SGB y del grupo de control.*

Medidas DMF	Grupo SGB			Grupo normal			Distribución Normal
	N	Media	Desv.Est.	N	Media	Desv.Est.	
NM_br	14	1,486	0,341	74	1,452	0,366	NO NORMAL
NC_br	14	1,254	0,454	73	1,291	0,341	NO NORMAL
NR_br	14	1,786	0,373	74	1,478	0,379	NORMAL
NM_ab	14	0,825	0,191	74	0,893	0,173	NORMAL
NC_ab	14	0,839	0,123	74	0,804	0,170	NO NORMAL
NR_Fosa	14	0,946	0,202	74	0,934	0,206	NORMAL
NT	14	1,080	0,721	75	0,911	0,229	NORMAL
CPI	13	1,500	0,354	75	1,306	0,268	NORMAL
CPE	14	1,268	0,523	75	1,374	0,383	NO NORMAL

*El grupo normal está constituido por las personas del grupo de control en el rango de edad [19..80] años.*

#### 4.3.2.2 Comparación según los valores medios del ASN entre los pacientes con SGB y el grupo de control.

La comparación estadística entre el ASN de cada nervio del grupo SGB y el grupo de control se ha realizado utilizando la prueba t-Student para contrastar la igualdad de las medias en grupos de muestras independientes, y la prueba no paramétrica de Mann-Whitney, ya que en muchos de los casos la distribución de los grupos a comparar no era gaussiana.

La comparación se ha realizado para los valores de ASN de todos las raíces y nervios del mapa neural. En este apartado, se explica el método de comparación y se interpretan los resultados utilizando los datos del ASN de la raíz C6. En la *figura 4.18*, se muestran los resultados que se obtienen para este caso. Los diagramas de cajas mostrados en *a)*, y el diagrama de dispersión mostrado en *b)*, muestran que las distribuciones de ambos grupos (SGB y normal) tienen un amplio rango de valores superpuesto. Sin embargo, en el diagrama de errores *c)*, se muestra que el valor medio del grupo SGB es superior al del grupo normal, y sus intervalos de confianza no están superpuestos, lo que significa que el resultado de la comparación se mantendrá para el 95% de los posibles grupos que se puedan sacar de la población. En la *tabla d)* se muestran los resultados de la comparación entre ambos grupos utilizando el test t-Student y en la *tabla e)* el test de Mann Whitney. El resultado de ambos test es que las diferencias de las distribuciones del grupo SGB y normal tienen completa significación estadística ( $\text{Sign}(95\%) = 0.000 < 0,05$ ).

En la *tabla 4.52*, se muestran los resultados de la comparación para todas las raíces y nervios, y en el *anexo 4.III* se incluyen los detalles de estos.



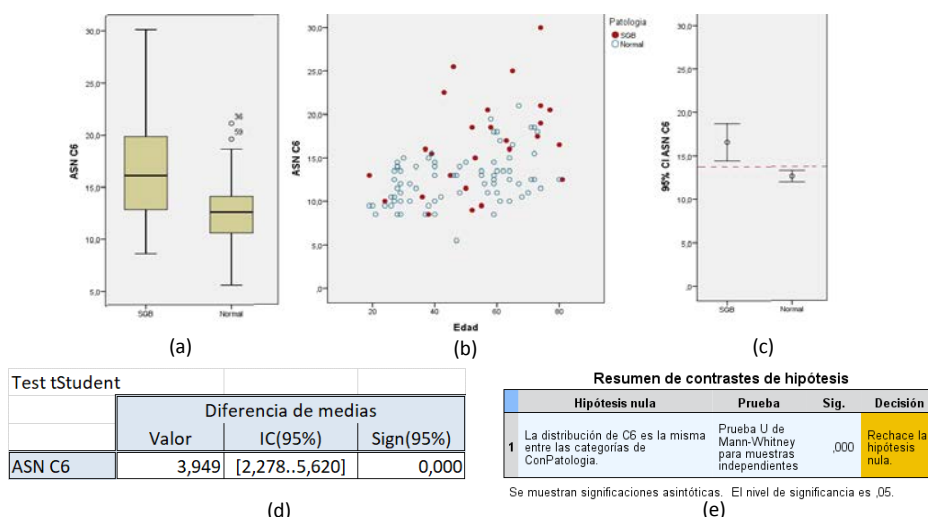


Figura 4.18 Comparación entre los valores medios del grupo SGB y control.

Se demuestra que la diferencia de la media del ASN es estadísticamente significativa para C6, C7, NM en el brazo, NC y NR en el antebrazo, NT y CPE. En los casos de C5, y NC y NR en el brazo, la probabilidad de que se obtuvieran distribuciones similares es sólo levemente superior al 5%. En el caso del nervio C8, la comparación está condicionada por el bajo número de medidas disponibles del grupo SGB. En los casos del NM en el antebrazo, CPI y sural, la diferencia de las medias existe, pero no son estadísticamente significativa, esto es, hay una probabilidad muy superior al 5% de que se obtuvieran unas distribuciones similares a las observadas, aun cuando ambos grupos tuvieran la misma media. Con esto se puede concluir que las diferencias en las ASN entre pacientes con SGB y los controles normales son más pronunciadas en los segmentos proximales medidos en este trabajo.

Tabla 4.52: Comparación de los grupos SGB y control utilizando las diferencias de las medias del ASN.

ASN		Diferencia de las medias			T. tStudent	MannWhitne	Son
SGB vs Normal	N <sub>SGB</sub> /N <sub>Normal</sub>	Valor	Valor (%)	IC(95%)	Sign(95%)	Sign(95%)	diferentes
C5	27/75	1,351	16,22%	[-0,086..2,788]	0,065	0,085	Casi SI
C6	27/75	3,949	33,24%	[1,720..6,178]	0,001	0,000	SI
C7	27/74	7,298	57,06%	[4,141..10,454]	0,000	0,000	SI
C8	28/74	1,204	10,91%	[-2,431..2,379]	0,983	0,868	NO
NM_brazo	28/74	1,831	20,28%	[0,593..3,069]	0,005	0,003	SI
NC_brazo	26/74	1,120	14,72%	[-0,117..2,358]	0,076	0,079	Casi SI
NR_brazo	28/74	0,848	18,12%	[0,012..1,683]	0,047	0,062	Casi SI
NM_antebrazo	28/74	0,138	1,95%	[-0,521..0,796]	0,679	0,624	NO
NC_antebrazo	26/74	0,827	14,12%	[0,086..1,561]	0,029	0,047	SI
NR_fosa	27/75	1,325	22,89%	[0,277..2,372]	0,015	0,008	SI
NT	26/75	3,312	26,75%	[1,269..5,355]	0,002	0,013	SI
CPI	26/75	3,547	15,34%	[-0,230..7,326]	0,065	0,244	NO
CPE	26/75	3,481	43,67%	[1,058..5,903]	0,000	0,003	SI
Sural	23/75	-0,141	-4,65%	[-0,946..0,312]	0,532	0,524	NO

**Valor(%)**: Valor de la diferencia de la media normalizada por el valor de la media normal.

**Casi SI**: Sería SI cuando el nivel de confianza fuese ligeramente inferior del 95%.

En la *tabla 4.53* se muestra la lista de los nervios ordenados por las diferencias de las medias de ambos grupos, normalizadas por el valor medio del ASN del grupo normal. Hay que tener en cuenta que las diferencias se refieren a las medias de las muestras del grupo SGB y de control. Sin embargo, los valores individuales están muy entremezclados, tal y como se muestra en el diagrama de dispersión de la *figura 4.19*.

*Tabla 4.53: Lista de raíces y nervios ordenados de mayor a menor por el valor normalizado de las diferencias de las medias de los grupos SGB y control.*

ASN SGB vs Normal	Diferencia de medias	
	Valor	Valor(%)
C7	7,2978	57,06%
CPE	3,4805	43,67%
C6	3,9489	33,24%
NT	3,3119	26,75%
NR_fosa	1,3248	22,89%
NM_brazo	1,8311	20,28%
NC_antebrazo	0,8274	14,12%

**Valor(%):** Valor de la diferencia de la media normalizada por el valor de la media

#### 4.3.2.3 Comparación de los valores medios del DMF entre los pacientes con SGB y la población de control.

En la *figura 4.19*, se comparan las distribuciones de los valores de DMF del nervio NM\_br en el grupo con patología SGB y el grupo de control normal. En el diagrama de cajas (a) y de dispersión (b) que se muestran, se comprueba que ambas distribuciones están parcialmente superpuestas. Por el contrario, en el diagrama de error (c) se muestra que el valor medio del grupo SGB es superior que el valor medio en el grupo de control, y los correspondientes intervalos de confianza en las poblaciones no están superpuestos.

De los resultados de la comparación entre los valores medios DMF del nervio NM\_br del grupo con patología SGB y del grupo normal, el valor DMF medio del grupo SGB es inferior 0,0676 mm, al del grupo normal, y esta diferencia no tiene significación estadística ( $\text{Sign}(95\%)=0.698 > 0,05$ ).

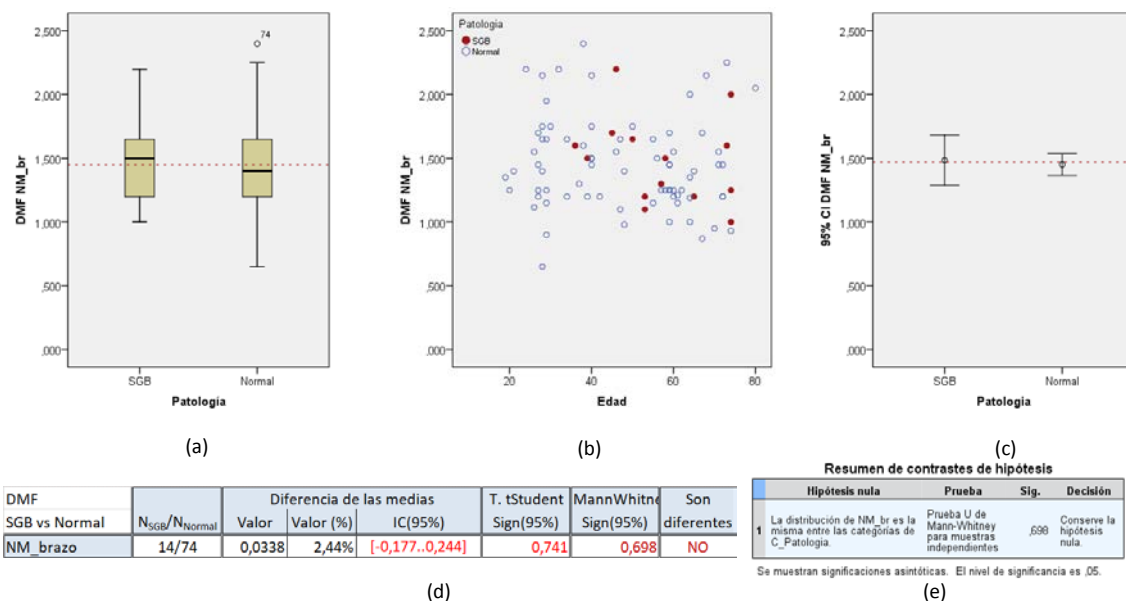


Figura 4.19: Comparación entre los valores DMF medios de los grupos SGB y control.

En la *tabla 4.54* se muestran los resultados de la comparación del DMF de todos los nervios comprendidos en el mapa neural. En el *anexo 4.IV* se muestran los análisis detallados para cada uno de ellos.

Tabla 4.54: Comparación de los grupos SGB y control utilizando las diferencias de las medias del DMF.

DMF	N <sub>SGB</sub> /N <sub>Normal</sub>	Diferencia de las medias			T. tStudent	MannWhitne	Son
SGB vs Normal		Valor	Valor (%)	IC(95%)	Sign(95%)	Sign(95%)	diferentes
NM_brazo	14/74	0,0338	2,32%	[-0,177..0,244]	0,741	0,698	NO
NC_brazo	13/73	-0,038	-2,92%	[-0,309..0,233]	0,772	0,510	NO
NR_brazo	14/74	0,308	20,83%	[0,079..0,536]	0,011	0,008	SI
NM_antebrazo	14/74	-0,068	-7,57%	[-0,183..0,048]	0,235	0,256	NO
NC_antebrazo	14/74	0,035	4,39%	[-0,044..0,114]	0,366	0,340	NO
NR_fosa	14/74	0,012	1,29%	[-0,112..0,136]	0,841	0,859	NO
NT	14/75	0,169	18,56%	[-0,250..0,588]	0,400	0,680	NO
CPI	13/75	0,194	14,82%	[-0,027..0,414]	0,080	0,053	NO
CPE	13/75	-0,106	-7,74%	[-0,418..0,205]	0,479	0,640	NO

**Valor(%)**: Valor de la diferencia de la media normalizada por el valor de la media normal.

En casi todos los nervios, la diferencia de la media del DMF de los nervios en el grupo SGB y en el grupo normal es inapreciable y no tiene significación estadística. Solo en el caso del NR en el brazo, la diferencia de las medias alcanza el 21% del valor medio y tiene significación estadística.

En los diagramas de dispersión de valores que se muestran en el anexo 4.III, se observan como las distribuciones de valores de DMF de ambos grupos están completamente solapadas entre sí.

#### 4.3.2.4 Comparación según la homogeneidad y el patrón fascicular entre los pacientes con SGB y la población de control.

Se describió una homogeneidad fascicular normal en los individuos de la muestra con SGB, salvo en 3 pacientes: En uno se describió un aumento de la ecogenicidad fascicular de forma general, y en los otros dos se describieron unos márgenes fasciculares mal definidos, en el NC y NM proximales de uno, y en los nervios del antebrazo derecho en otro.

En la *tabla 4.55* se comparan para cada uno de los nervios del mapa neural la presencia de cada uno de los tipos de patrones fasciculares establecidos en esta tesis (monofascicular, oligofascicular y multifascicular) entre el grupo de casos con el diagnóstico de SGB y el grupo de control.

*Tabla 4.55: Comparación de la ocurrencia de patrones fasciculares entre el grupo con SGB y el grupo control.*

Patrón fascicular	Grupo	Monofascicular		Oligofascicular		Multifascicular		Total	Sign(95%)	Son Independientes
		N	%	N	%	N	%			
C5	SGB	52	100,0%	0	0,0%	0	0,0%	52	0,000	SI
	Normal	192	99,0%	0	0,0%	2	1,0%	194		
C6	SGB	52	100,0%	0	0,0%	0	0,0%	52	0,000	SI
	Normal	192	98,5%	1	0,5%	2	1,0%	195		
C7	SGB	52	100,0%	0	0,0%	0	0,0%	52	0,000	SI
	Normal	192	99,5%	0	0,0%	1	0,5%	193		
C8	SGB	18	100,0%	0	0,0%	0	0,0%	18	0,000	SI
	Normal	147	100,0%	0	0,0%	0	0,0%	147		
NM_br	SGB	4	7,1%	0	0,0%	52	92,9%	56	0,000	SI
	Normal	8	4,2%	6	3,2%	175	92,6%	189		
NC_br	SGB	5	9,1%	0	0,0%	50	90,9%	55	0,000	SI
	Normal	7	3,7%	2	1,1%	181	95,3%	190		
NR_br	SGB	15	28,8%	1	1,9%	36	69,2%	52	0,000	SI
	Normal	68	35,8%	69	36,3%	53	27,9%	190		
NM_ab	SGB	1	1,9%	0	0,0%	53	98,1%	54	0,000	SI
	Normal	0	0,0%	0	0,0%	192	100,0%	192		
NC_ab	SGB	1	1,8%	0	0,0%	54	98,2%	55	0,000	SI
	Normal	0	0,0%	0	0,0%	191	100,0%	191		
NR_fosa	SGB	2	4,0%	1	2,0%	47	94,0%	50	0,000	SI
	Normal	3	1,6%	7	3,7%	180	94,7%	190		
NT	SGB	0	0,0%	0	0,0%	55	100,0%	55	0,000	SI
	Normal	0	0,0%	0	0,0%	199	100,0%	199		
CPI	SGB	0	0,0%	0	0,0%	52	100,0%	52	0,000	SI
	Normal	0	0,0%	0	0,0%	194	100,0%	194		
CPE	SGB	2	3,8%	2	3,8%	49	92,5%	53	0,000	SI
	Normal	11	5,7%	54	28,0%	128	66,3%	193		

*El grupo normal contiene los casos en el rango completo de edades [0..80] años.*

**Sign(95%):** Significación estadística de la hipótesis nula: Los dos grupos que se comparan no presentan diferentes proporciones de los diferentes patrones fasciculares". Debe ser rechazada si Sign(95%) < 0,05.

La comparación se realiza utilizando la prueba de chiCuadrado, que chequea la hipótesis nula  $H_0$ : Los dos grupos no presentan el mismo patrón de presencia de los diferentes patrones fasciculares”. Si su significación estadística  $\text{Sign}(95\%)$  es inferior a 0.05, la hipótesis debe ser rechazada, lo que significa que la patología SGB no modifica la presencia de los diferentes patrones respecto del grupo normal de referencia.

Como se comprueba en la tabla con los resultados de la comparación, en todos los nervios se puede afirmar con plena significación estadística ( $\text{Sign}(95\%)=0,000<0,005$ ) que el grupo de pacientes con SGB y el de referencia no tienen diferentes presencias de los tres tipos de patrón fascicular.

#### 4.3.2.5 Comparación según la presencia de márgenes borrosos entre los pacientes con SGB y la población de control.

En la *tabla 4.56* se compara la presencia de márgenes borrosos en las raíces C5, C6, C7 y C8. Así mismo se ha realizado una prueba estadística chi-Cuadrado sobre si la diferencia de ocurrencia es significativa.

En el caso de las raíces C5, C6 y C7 se observó una correlación muy alta entre padecer SGB y la presencia de márgenes borrosos. En los casos del grupo de control, la presencia de márgenes borrosos en alguna de las raíces (derecha o izquierda) tuvo una baja frecuencia: un 5,33% en C5, 13,33 % en C6 y un 31,08% en C7. En comparación, en el grupo con SGB la presencia de márgenes borrosos fue dominante: 55,56% en C5, 81,48% en C6 y 70,37% en C8.

*Tabla 4.56: Comparación por la presencia de márgenes borrosos en las raíces nerviosas cervicales entre el grupo con SGB y el grupo control.*

C5	Margen normal		Un margen borroso		Ambos márgenes		Algún margen borroso		Total	Prueba Chi-Cuadrado	
l argen Borro	N	%	N	%	N	%	N	%		Sign	0.000
Normal	71	94,67%	2	2,67%	2	2,67%	4	5,33%	75		
SGB	12	44,44%	8	29,63%	7	25,93%	15	55,56%	27		
C6	Margen normal		Un margen borroso		Ambos márgenes		Algún margen borroso		Total	Prueba Chi-Cuadrado	
l argen Borro	N	%	N	%	N	%	N	%		Sign	0.000
Normal	65	86,67%	4	5,33%	6	8,00%	10	13,33%	75		
SGB	5	18,52%	8	29,63%	14	51,85%	22	81,48%	27		
C7	Margen normal		Un margen borroso		Ambos márgenes		Algún margen borroso		Total	Prueba Chi-Cuadrado	
l argen Borro	N	%	N	%	N	%	N	%		Sign	0.001
Normal	51	68,92%	4	5,41%	19	25,68%	23	31,08%	74		
SGB	8	29,63%	4	14,81%	15	55,56%	19	70,37%	27		
C8	Margen normal		Un margen borroso		Ambos márgenes		Algún margen borroso		Total	Prueba Chi-Cuadrado	
l argen Borro	N	%	N	%	N	%	N	%		Sign	0.749
Normal	50	86,21%	3	5,17%	5	5,00%	8	13,79%	58		
SGB	7	77,78%	1	11,11%	1	11,11%	2	22,22%	9		

El resultado de aplicar la prueba chi-Cuadrado a las muestras utilizadas para verificar la hipótesis ( $H_0$ ): “Padecer síndrome SGB no influye en la ocurrencia de bordes

borrosos” resultó que debe ser rechazada con una significación  $\text{Sign}(95\%) = 0.000 < 0.05$  que se requiere para rechazar la hipótesis.

En el caso de la raíz C8, no se comprobó correlación entre padecer el SGB y la presencia de márgenes borrosos: para el grupo de control, la borrosidad se presentó en el 13,79% y para el grupo con SGB se presentó en el 22,22% de los casos. Sin embargo, la prueba chi-cuadrado proporcionó una significación  $\text{Sign}(95\%) = 0.942 > 0,05$ , lo cual indica que la hipótesis de la no correlación entre SGB y mayor presencia de márgenes no puede ser rechazada. Es posible que, en este caso, la no significación en la comparación sea consecuencia del bajo número de datos de que se dispone.

Todos los márgenes de los nervios periféricos en las extremidades de los pacientes con SGB fueron descritos como bien definidos salvo 11 segmentos nerviosos explorados, todos ellos en las extremidades superiores, y en un total de 4 pacientes: un paciente en los NM y NC bilateralmente, otro paciente en el NR en el brazo bilateralmente, en el NC en el brazo y en el NR en el antebrazo unilateralmente, un tercer paciente en el CPE bilateralmente, y un último paciente de forma aislada y unilateral en el NR en el brazo.

#### **4.3.2.6 Comparación según la presencia de señal vascular detectada mediante Doppler energía entre los pacientes con SGB y la población de control.**

En la *tabla 4.57* se muestra el porcentaje de pacientes con el diagnóstico de SGB que mostraron señal vascular en los nervios periféricos de las extremidades (no se exploró en las raíces).

De la prueba estadística chi-Cuadrado se derivó que no existe una evidencia estadísticamente significativa de que la presencia de señal vascular en los nervios periféricos tenga una distribución diferente entre el grupo SGB y el grupo normal de control. Sólo en el caso del nervio CPE, existe diferencia estadísticamente significativa de presencia de señal vascular.

*Tabla 4.57: Correlación de la presencia de señal vascular entre el grupo con SGB y el grupo control.*

Señal vascular	Ausencia		Presencia		Variante		Total	Prueba Chi-Cuadrado	
NM_brazo	N	%	N	%	N	%		Sign	0,473
Normal	147	99,32%	1	0,68%	0	0,00%	148		
SGB	55	98,21%	1	1,79%	0	0,00%	56		
Señal vascular	Ausencia		Presencia		Variante		Total	Prueba Chi-Cuadrado	
NC_brazo	N	%	N	%	N	%		Sign	0,334
Normal	141	95,27%	7	4,73%	0	0,00%	148		
SGB	55	98,21%	1	1,79%	0	0,00%	56		
Señal vascular	Ausencia		Presencia		Variante		Total	Prueba Chi-Cuadrado	
NR_brazo	N	%	N	%	N	%		Sign	0,552
Normal	147	99,32%	1	0,68%	0	0,00%	148		
SGB	52	100,00%	0	0,00%	0	0,00%	52		
Señal vascular	Ausencia		Presencia		Variante		Total	Prueba Chi-Cuadrado	
NM_antebrazo	N	%	N	%	N	%		Sign	0,082
Normal	140	97,90%	3	2,10%	0	5,00%	143		
SGB	52	92,86%	4	7,14%	0	0,00%	56		
Señal vascular	Ausencia		Presencia		Variante		Total	Prueba Chi-Cuadrado	
NC_antebrazo	N	%	N	%	N	%		Sign	0,145
Normal	144	97,30%	4	2,70%	0	0,00%	148		
SGB	52	92,86%	4	7,14%	0	0,00%	56		
Señal vascular	Ausencia		Presencia		Variante		Total	Prueba Chi-Cuadrado	
NR_fosa	N	%	N	%	N	%		Sign	0,466
Normal	149	99,33%	1	0,67%	0	0,00%	150		
SGB	55	98,21%	1	1,79%	0	0,00%	56		
Señal vascular	Ausencia		Presencia		Variante		Total	Prueba Chi-Cuadrado	
NT	N	%	N	%	N	%		Sign	0,065
Normal	127	84,67%	23	15,33%	0	5,00%	150		
SGB	51	94,44%	3	5,56%	0	0,00%	54		
Señal vascular	Ausencia		Presencia		Variante		Total	Prueba Chi-Cuadrado	
CPI	N	%	N	%	N	%		Sign	0,076
Normal	127	84,67%	23	15,33%	0	0,00%	150		
SGB	49	94,23%	3	5,77%	0	0,00%	52		
Señal vascular	Ausencia		Presencia		Variante		Total	Prueba Chi-Cuadrado	
CPE	N	%	N	%	N	%		Sign	0,013
Normal	114	76,51%	14	9,40%	21	14,09%	149		
SGB	48	92,31%	4	7,69%	0	0,00%	52		

#### 4.4 Aplicación del mapa neural para el desarrollo de herramientas diagnósticas.

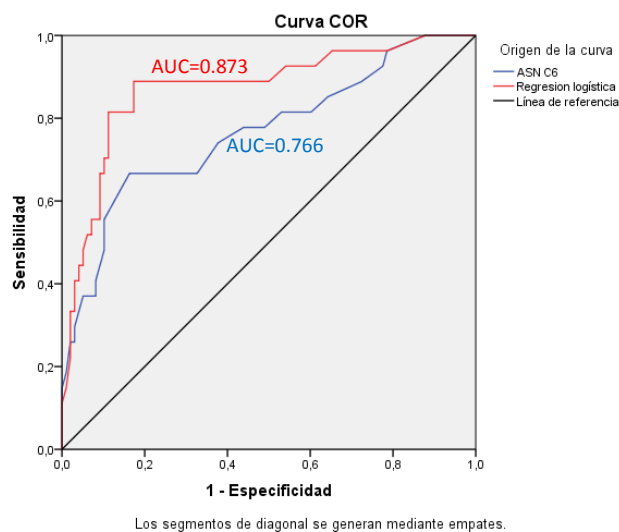
El mapa neural propuesto en esta Tesis reúne una amplia información cuantitativa y cualitativa sobre características morfológicas de los nervios de una población sana, que a su vez está correlacionada con otras características somáticas como edad, género, IMC, etc. En esta sección hemos abordado, a nivel de prueba de concepto, el desarrollo de tres herramientas que, haciendo uso de la información que ofrece el mapa neural, pueden ayudar a diagnosticar patologías que se manifiestan con cambios morfológicos significativos del SNP. En el *anexo 4.IV* se describe los principios matemáticos y estadísticos utilizados en el desarrollo de la herramienta, el procedimiento que debe seguirse para su diseño, y la descripción detallada del desarrollo de la primera herramienta que se muestra en esta sección.

La principal aportación del mapa neural es que, no sólo proporciona datos estadísticos aislados de múltiples características morfológicas del SNP, sino que también describe todas ellas de forma agrupada, mostrando las correlaciones que existen entre sí, así como su correlación con otros parámetros somáticos. Esto significa que permite estrategias diagnósticas que integren muchas de las características a la vez, enriqueciendo con ello la capacidad diagnóstica.

Por ejemplo, en la *tabla 4.49*, se mostró que los que sufren el SGB tienen un ASN de la raíz C6 que supera en promedio un 30% el valor de la población normal. Por ello, se puede pensar en diagnosticar si un paciente sufre la patología SGB, midiendo el valor del ASN de la raíz C6 del enfermo y comparándolo con un cierto umbral. En la *figura 4.20*, se muestra el balance Sensibilidad/Especificidad que se conseguiría con este procedimiento diagnóstico a través de un diagrama ROC (línea azul). Sin embargo, este procedimiento diagnóstico podría ser enriquecido, si además de la medida del ASN de C6, también se integrara la información categórica de si existe o no márgenes borrosos en esa misma raíz (línea roja del diagrama ROC). Y aún más, el criterio diagnóstico se podría afinar más si consideramos la edad del paciente, ya que de nuestros resultados se demuestra que el valor del ASN está correlacionado con ella. Todas estas informaciones de datos y correlaciones están disponibles en nuestra herramienta de



mapa neural, y pueden ser utilizados si se desarrolla una metodología y herramienta diagnóstica que pueda integrarlas.



*Figura 4.20. Comparación curva ROC de la herramienta diagnóstica para SGB. Curva ROC azul con sólo ASN de C6 y curva ROC roja complementada con información sobre el margen de C6 y la edad.*

En esta sección se muestra como el uso de la técnica estadística de regresión logística (250, 251) es una alternativa para explotar la riqueza del mapa neural. La regresión logística permite evaluar la probabilidad de los valores de una variable categórica, en base a los valores que tienen un conjunto de variables predictoras, que pueden ser numéricas o categóricas. Como herramienta diagnóstica, permite evaluar la variable dicotómica de diagnóstico Enfermo/Sano, en base a integrar los valores cuantitativos de las ASN o DMF de determinadas raíces nerviosas cervicales y nervios periféricos en las extremidades, de variables somáticas como la edad, el IMC, etc., y variables categóricas como género, márgenes borrosos de las raíces y nervios, o presencia de vascularización.

#### 4.4.1 Proceso de desarrollo de una prueba diagnóstica

En la *figura 4.21* se muestran las fases de desarrollo de una prueba diagnóstica.

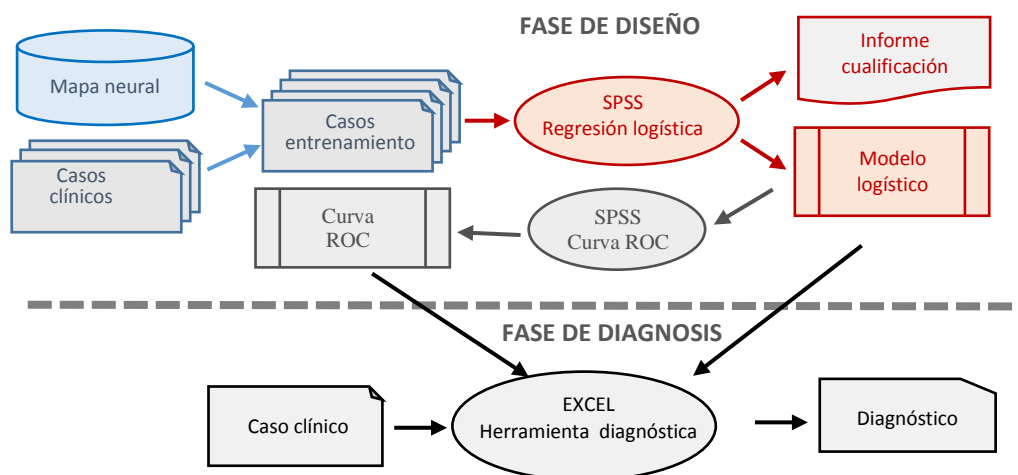


Figura 4.21. Fases de desarrollo de una prueba diagnóstica utilizando regresión logística.

En la fase de diseño se define el modelo de regresión logística que va a constituir el núcleo de la herramienta diagnóstica. Se parte de la construcción de un grupo de entrenamiento constituido por los datos de un conjunto de personas que tienen el diagnóstico confirmado de la patología a estudio, y un grupo de control extraído de la cohorte de individuos sanos de esta Tesis. En base al conocimiento clínico de la patología y de los datos disponibles en el grupo de entrenamiento, se procede a la elección de las variables predictoras que van a ser utilizadas, y con ello queda definido el modelo logístico que se va a utilizar (en el *anexo 4.IV* se describe este proceso). Los resultados que se obtienen en el proceso de diseño son:

- La especificación de las variables predictoras, y los coeficientes de regresión que definen el modelo de regresión logística que se utiliza para diagnosticar la probabilidad de padecer la patología, en base a los valores de las variables predictoras obtenidas del enfermo en la exploración clínica.
- La curva ROC del procedimiento de diagnóstico, que define el balance entre especificidad y sensibilidad del procedimiento, y que se usa para determinar el umbral de probabilidad de diagnóstico  $p_D$ , esto es, la probabilidad mínima a partir de la que se diagnostica la patología.
- El informe de cualificación del procedimiento diagnóstico, que describe su capacidad para describir la variabilidad de datos existente en el grupo de casos de entrenamiento, y que permite comparar los procedimientos diagnósticos (en el *anexo 4.IV* se describe la información que constituye el informe).

La fase de diagnóstico corresponde al uso clínico de la herramienta en la que, tras la exploración del enfermo, se introducen los valores que se observan de las variables predictoras, y se requiere del modelo logístico el resultado de diagnóstico. Esta tarea es un cálculo matemático, y se le ha dado soporte a través de una hoja EXCEL que requiere las medidas de la exploración clínica para calcular la probabilidad el diagnóstico.

Aunque los fundamentos estadísticos del procedimiento de diagnóstico que se describen en el *anexo 4.IV* son complejos, están soportados por la herramienta estadística SPSS, y para su utilización sólo se requiere experiencia clínica y capacidad de interpretar los resultados de cualificación que genera SPSS. El manejo clínico de la herramienta sólo requiere explorar al enfermo, introducir los datos en una aplicación y leer los resultados.

Como se describe en el *anexo 4.IV*, el proceso de desarrollo de un procedimiento diagnóstico de una patología basado en regresión logística requiere ejecutar tres tareas:

1. Selección de los parámetros del mapa neural que son eficaces en la prueba diagnóstica.
2. Ajuste del modelo haciendo uso del grupo de casos de entrenamiento.
3. Determinación del nivel de probabilidad de diagnóstico, para fijar el balance entre sensibilidad y especificidad que se requiera de acuerdo con el uso clínico al que se destina el diagnóstico.

#### **4.4.1.1 Selección de los parámetros de la prueba diagnóstica.**

En el mapa neural existen muchos parámetros ecográficos que, por experiencia clínica, se sabe son alterados por la patología que se está diagnosticando, y por tanto, pueden ser utilizados como variables predictoras en el proceso de diagnóstico. De acuerdo con la mayor o menor diferencia que tienen los casos patológicos frente a la normalidad, o la mayor o menor dispersión de valores que tiene su distribución, algunos parámetros predictores son más relevantes y significativos que otros en el procedimiento diagnóstico. No obstante, reducir el número de variables predictoras al mínimo es una tarea importante por las siguientes razones:

- Una prueba clínica basada en un menor número de medidas tiene un coste más bajo.
- Los parámetros del mapa neural no son independientes, por tanto, el uso conjunto de algunos de ellos puede ser ineficiente e incluso contraproducente porque introducen redundancia o confusión (252).
- Cuando se incrementa el número de variables predictoras, aumenta el tamaño del grupo de casos de entrenamiento que se requiere para el ajuste del modelo.

Es difícil establecer un modelo analítico de selección del conjunto de parámetros, por lo que se impone una metodología basada en sucesivas propuestas de conjuntos alternativos de variables predictoras, tal como se detalla en el *anexo 4.IV*.

La selección del grupo de variables predictoras óptimo se realiza en base a un conjunto de métricas que permiten valorar las alternativas de selección, y que describen la bondad del ajuste del modelo con los datos del grupo de entrenamiento. Las métricas utilizadas en este trabajo son todas ellas proporcionadas por la herramienta SPSS cuando se realiza una regresión logística:

- *Puntuación de valoración individual de las variables predictoras.* Cuando se requiere, utilizando el programa SPSS, una regresión logística en base a un grupo de variables predictoras, éste ofrece una puntuación de cada una de las variables. Esta puntuación corresponda a la valoración que se obtendría de una regresión independiente con respecto a la variable puntuada. En la *tabla 4.55* se muestra un ejemplo de lista ponderada de variables predictoras. Esta lista se utiliza para organizar las alternativas a probar. Las más ponderadas de la lista son las mejores candidatas, pero al no ofrecer información sobre correlaciones entre ellas, puede ocurrir que alguna variable peor ponderada proporcione al conjunto más efectividad de diagnóstico.
- *Factor  $R^2$ -Nagelkerke.* Es un factor de bondad de ajuste del modelo. Puede variar de 1, cuando el ajuste sea perfecto, a 0 cuando los datos varíen aleatoriamente respecto al modelo. Como otros factores  $R^2$  de regresión, se puede interpretar como el porcentaje de la variabilidad de los datos que es justificada por el modelo.

- *Prueba de Hosmer-Lemeshow.* Es una prueba que evalúa por tramos la distancia entre lo observado en los datos que tenemos de la realidad y lo esperado bajo el modelo. Se formula en base a una hipótesis nula  $H_0$ : “El modelo se ajusta a la realidad”, por tanto, un valor de su significación estadística superior 0,05 implica que lo que observamos se ajusta suficientemente a lo que esperado bajo el modelo con un nivel de confianza del 95%.
- *Significación de las tasas de dependencia respecto a las variables predictoras.* Describe la significación del coeficiente que describe la tasa de variación de la probabilidad del diagnóstico ( $\ln(\text{odds})$ ) respecto de las variables. Una significación inferior a 0,05 representa que la tasa que representa el coeficiente es estadísticamente significativa en el modelo.

#### 4.4.1.2 Ajuste del modelo de regresión logística.

Definida la estructura del modelo con la selección de las variables predictoras, se requiere evaluar los coeficientes  $\beta$  que constituyen el modelo de predicción de probabilidad de diagnóstico  $p$  (ver *anexo 4.IV*):

$$\ln(\text{odd}) = \ln\left(\frac{p}{1-p}\right) = \beta_0 + \beta_{x1}x1 + \beta_{x2}x2 + \beta_{x3}x3 + \dots$$

$$\text{odd} = \frac{p}{1-p} = e^{\ln(\text{Odd})} \Rightarrow p = \frac{e^{\ln(\text{Odd})}}{1 + e^{\ln(\text{Odd})}}$$

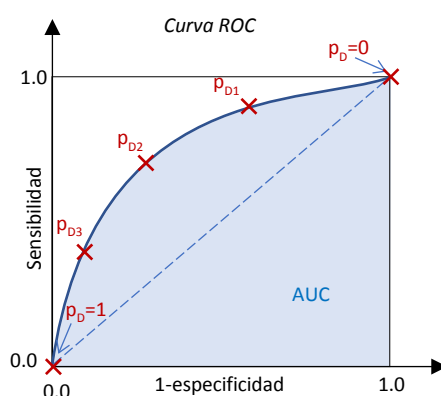
La estimación de los coeficientes  $\beta$ , es un análisis de regresión complejo que se ejecuta sobre el grupo de casos de entrenamiento, pero que se ejecuta fácilmente si se utiliza la herramienta estadística SPSS. El resultado del ajuste es el conjunto de valores de los coeficientes, junto a su significación estadística para el nivel de confianza del 95%. Sólo aquellos modelos en los que todas las significaciones estadísticas de sus coeficientes sean inferiores a 0.05 deben ser admitidos.

#### 4.4.1.3 Selección del umbral de probabilidad de diagnóstico.

El modelo de regresión logística proporciona una probabilidad  $p$  entre 0 y 1 de diagnóstico de la patología. Para establecer el diagnóstico dicotómico Enfermo/Sano final, se ha de definir un umbral de diagnóstico  $p_D$  que diagnostique como enfermos a

los que tengan una probabilidad  $p \geq p_D$ . La elección del umbral va a tener influencia sobre el balance Sensibilidad/Especificidad de la herramienta diagnóstica. El valor óptimo de este balance ha de ser definido clínicamente, en función del objetivo de la prueba.

Se utiliza un diagrama ROC para facilitar la elección del umbral  $p_D$  que corresponda a la Sensibilidad/Especificidad necesaria para el hipotético uso que se haga de esta herramienta. En la *figura 4.22*, se muestra un diagrama ROC típico, que representa con su curva las opciones de sensibilidad y especificidad que permite. Esta curva está parametrizada por el umbral  $p_D$  que se ha de elegir.



*Figura 4.22. Diagrama ROC como recurso para elegir la probabilidad de diagnóstico.*

#### 4.4.2 Desarrollo de pruebas diagnósticas basadas en el mapa neural.

En esta sección se desarrollan tres herramientas diagnósticas basadas en la explotación de la información disponible en el mapa neural:

- Diagnóstico de la patología CMT1A en base a medidas del ASN de nervios del mapa neural.
- Diagnóstico de la patología SGB en base a medidas del ASN de nervios del mapa neural.
- Diagnóstico de la patología CMT1A en base a medidas del DMF de nervios del mapa neural.

Estas pruebas se presentan a modo de prueba de concepto: la primera es muy eficiente, la segunda es peor y la tercera resulta inútil.

Todas ellas se basan en los casos clínicos de enfermos con patología SGB y CMT1A utilizados en la *sección 4.3*.

#### 4.4.2.1 Diagnóstico de CMT1A en base al ASN de raíces y nervios del mapa neural.

En la *tabla 4.41* de la *sección 4.3.2.2*, se comprobó que los valores medios del ASN de nervios del mapa neural de casos con CMT1A diferían de forma estadísticamente significativas de la normalidad. En este apartado se ha explorado si puede desarrollarse una herramienta para diagnosticar CMT1A, en base a las medidas ecográficas del ASN de un grupo elegido de raíces y nervios periféricos incluidos en el mapa neural.

El grupo de entrenamiento estará constituido por los 28 casos con CMT1A diagnosticado de que se dispone, junto a los 100 casos del grupo de control utilizados para caracterizar el mapa neural.

En la *tabla 4.58* se muestra la puntuación que asigna SPSS en base a considerar la regresión logística de la muestra de entrenamiento con cada una de las variables de forma independiente. En base a esta puntuación, se eligen las tres primeras  $ASN_{NT}$ ,  $ASN_{C6}$  y  $ASN_{C7}$  como candidatas a variables predictoras de la herramienta.

*Tabla 4.58: Puntuación asignada por SPSS a las variables ASN del mapa neural para el diagnóstico de CMT1A.*

ASN	Puntuación
NT	53,738
C6	52,33
C7	51,664
C8	51,569
NC_ab	51,092
CPE	49,475
NC_br	47,92
NR_br	46,203
NM_ab	46,035
CPI	45,909
NM_br	43,461
C5	42,614
NR_fosa	42,007

En la *tabla 4.19*, se comprobó que el ASN de estos nervios tienen una correlación relevante con la edad y el IMC, por lo que conviene incluirlos también como variables que pueden introducir confusión en el diagnóstico. Desafortunadamente el IMC no estaba incluido en los historiales clínicos de los casos con CMT1A, por lo que tuvo que ser excluido.

En la *tabla 4.59*, se muestran los valores que SPSS asigna a la cualificación de las sucesivas alternativas de selección de variables que se prueban.

Tabla 4.59: Comparación de ajuste en el diagnóstico de CMT1A frente a diferentes grupos de variables.

CMT1A vs ASN	R <sup>2</sup> Nagelkerke	Sign. Hosmer Lameshow	Puntuación	NT	Edad	C6	C7
NT & Edad	0,815	0,434	79,214	0,777	-0,140		
Sign(95%)				0,000	0,003		
NT & Edad & C6	0,877	0,999	84,290	0,536	-0,136	0,455	
Sign(95%)				0,024	0,010	0,007	
NT & Edad & C7	0,902	0,995	83,642	0,772	-0,169		0,349
Sign(95%)				0,019	0,029		0,017
NT & Edad & C6 & C7	0,917	0,990	87,512	0,634	-0,143	0,405	0,136
Sign(95%)				0,065	0,053	0,100	0,459

Se ha elegido la alternativa segunda que hace uso de las variables predictoras ASN<sub>NT</sub>, ASN<sub>C6</sub> y edad, ya que es la alternativa que obtiene mayor puntuación, sin que aparezcan coeficientes sin significación estadística. Este modelo tiene capacidad de explicar el 87,7% de la variabilidad de los datos del grupo de entrenamiento. Elegir la opción primera hubiera simplificado la exploración diagnóstica, ya que sólo requiere una medida, y la tercera sería equivalente a la elegida.

Del ajuste del modelo con SPSS se obtienen los valores del modelo de regresión logística que se muestra en la *tabla 4.60*.

Tabla 4.60: Resultados del ajuste del modelo de diagnóstico de CMT1A en función del ASN.

	N. casos	R <sup>2</sup> Nagekerke	Hosmer & Lemeshow	Sensibili- dad	Especifi- cidad	Coef.	Putuación	Sig.(95%)	Valor	exp(valor)
NT	125	0,877	0,999	99,00%	85,00%	B <sub>NT</sub>	69,212	0,024	0,506	1,709
C6						B <sub>C6</sub>	66,802	0,007	0,455	1,575
Edad						B <sub>edad</sub>	0,431	0,010	-0,136	0,873
						B <sub>0</sub>		0,000	-12,374	0,000

A fin de analizar las posibilidades de balance entre sensibilidad/especificidad que ofrece el método diagnóstico, en la *figura 4.23* se muestra el diagrama ROC, que corresponde a la herramienta diagnóstica. Se observa que la métrica AUC=0,986 da un resultado muy alto (AUC=1 sería perfecto) y con un intervalo de confianza bajo [0,969..1.00]. También se indica en la *tabla b)* la parametrización de la gráfica con el umbral de diagnóstico.



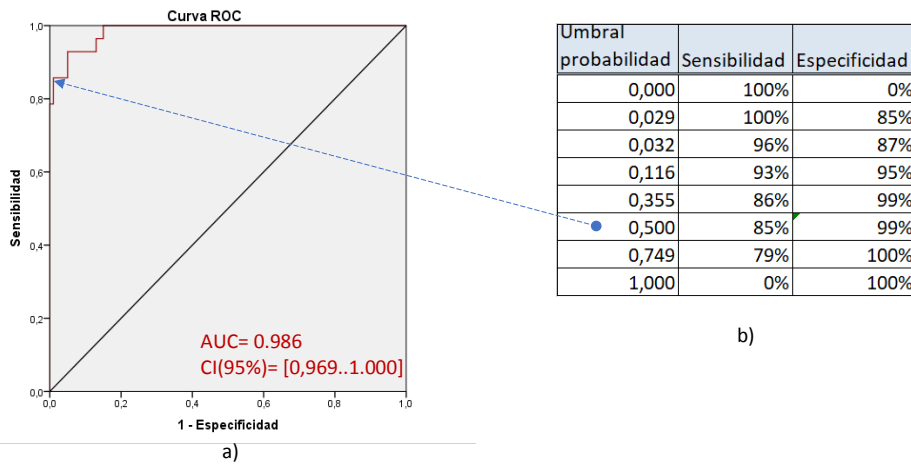


Figura 4.23: Diagrama ROC de la herramienta y tabla de resultados de elección del umbral  $p_D$ .

Si se elige un umbral de diagnóstico  $p_D=0.5$ , la sensibilidad y especificidad de la herramienta diagnóstica es:

$$\text{Sensibilidad} = \frac{\text{Verdaderos positivos}}{\text{Verdaderos positivos} + \text{Falsos negativos}} = 85,2\%$$

$$\text{Especificidad} = \frac{\text{Verdaderos negativos}}{\text{Verdaderos negativos} + \text{Falsos positivos}} = 99.0\%$$

En la figura 4.24, se muestra la hoja EXCEL que se ha construido para hacer uso de la herramienta diagnóstica. En ella se introducirían los valores de edad y los correspondientes a las medidas de las  $ASN_{NT}$  y  $ASN_{C6}$  del lado derecho e izquierdo, y la hoja evalúa la probabilidad de estar enfermo y el diagnóstico final.

Figura 4.24 Hoja EXCEL que implementa la herramienta diagnóstica del CMT1A en base a las medidas de  $ASN_{NT}$ ,  $ASN_{C6}$  y la edad.

En la *tabla 4.50* de la sección 4.3.2.2, se comprobó que los valores medios del ASN de las raíces cervicales incluidas en el mapa neural de casos con SGB diferían de forma estadísticamente significativa de la normalidad. Así mismo, en la *tabla 4.53* se comprobó que la presencia de bordes borrosos en las raíces era significativamente mayor al de la población normal. En este apartado se ha explorado si puede desarrollarse una herramienta para diagnosticar SGB, en base a las medidas ecográficas del ASN, y a la observación de los bordes de raíces y nervios periféricos incluidos en el mapa neural.

En la *tabla 4.61* se muestra la puntuación que asigna SPSS, en base a considerar la regresión logística de la muestra de entrenamiento con cada una de las variables ASN de las raíces y con las valoraciones de existencia de márgenes borrosos en ellas. En base

a esta puntuación, se eligen las tres primeras, Margen<sub>C6</sub>, ASN<sub>C7</sub> y Margen<sub>C5</sub>, como candidatas a variables predictoras de la herramienta.

*Tabla 4.61: Puntuación asignadas por SPSS a las variables ASN de las raíces nerviosas cervicales para el diagnóstico del SGB.*

Medidas	Puntuación
C6_Margen	46,438
C7	39,492
C5_Margen	39,48
C6	26,178
C7_Margen	17,707
C5	11,439

En la *tabla 4.62*, se muestran los valores que SPSS asigna a la cualificación de las sucesivas alternativas de selección de variables que se han probado.

*Tabla 4.62: Comparación de ajuste diagnóstico del SGB frente a diferentes grupos de variables.*

SGB vs ASN & Margen	N_Norma/ N_SGB	R2 Na- gelkerke	Sign. Hosmer- Lamshow	Puntuación	C5		C6		C7	
					ASN	Marg	ASN	Marg	ASN	Marg
C5 con Margen Sign(95%)	75/25	0,345	0,465	29,838	0,120 0,225	1,828 0,000				
C6 con Margen Sign(95%)	75/27	0,454	0,508	39,596			0,080 0,312	1,563 0,000		
C7 con Margen Sign(95%)	74/27	0,393	0,144	30,949					0,254 0,000	0,121 0,705
C6 y C7 con Margen Sign(95%)	74/27	0,582	0,884	47,575			-0,165 0,245	2,534 0,001	0,297 0,006	-1,400 0,056
C5, C6 y C7 con Margen Sign(95%)	74/27	0,614	0,871	50,325	-0,331 0,108	0,469 0,463	-0,003 0,987	2,385 0,006	0,295 0,009	-1,288 0,089
C6 Margen Sign(95%)	75/27	0,443	0,020	38,787				1,770 0,000		
C6_Margen & C7 Sign(95%)	74/27	0,517	0,617	44,040				1,282 0,001	0,163 0,016	
C6_Margen & C7 & C5_Margen Sign(95%)	74/27	0,538	0,427	46,228		0,809 0,015		0,932 0,035	0,158 0,023	
C6_Margen & C7 & C5_Margen & & C6 Sign(95%)	74/27	0,555	0,627	47,527		0,056 0,149	-0,178 0,190	1,085 0,021	0,250 0,014	

Se ha elegido la octava alternativa con la variable numérica ASN<sub>C7</sub> y las variables categóricas (Normal/Borroso) Margen<sub>C6</sub> y Margen<sub>C5</sub>. Esta alternativa se ha elegido porque es la que ofrece una mayor puntuación, sin que resulten coeficientes sin significación estadística. Este modelo tiene capacidad de explicar el 53,8% de la variabilidad de los datos del grupo de entrenamiento, lo cual es relativamente baja.

Del ajuste del modelo con SPSS se obtienen los valores del modelo de regresión logística que se muestra en la *tabla 4.63*.

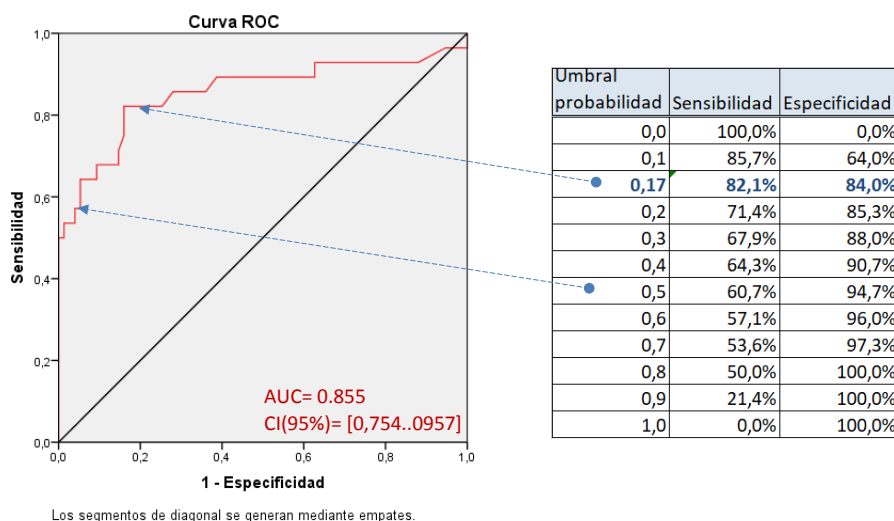
*Tabla 4.63: Resumen de resultados del ajuste del modelo de diagnóstico del SGB en función de ASN de C7 y márgenes de C6 y C5.*

	N. casos	R <sup>2</sup> Nagekerke	Hosmer& Lemeshow	Sensibili- dad	Especifi- cidad	Coef.	Putuación	Sig.(95%)	Valor	exp(valor)
Margen C6	74/27	0,538	0,427	59,30%	94,60%	B <sub>C6_Margen</sub>	39,145	0,035	0,932	2,540
ASN C7						B <sub>CASN_C7</sub>	30,739	0,023	0,158	1,575
Margen C5						B <sub>C5_Margen</sub>	29,528	0,015	0,809	2,247
						B <sub>0</sub>		0,000	-4,490	0,011

En la *figura 4.25* se muestra el diagrama ROC, que muestra las posibilidades de balance entre sensibilidad/especificidad que ofrece el método diagnóstico. Se observa que la métrica AUC=0,855 da un resultado medio y con un intervalo de confianza bajo [0,754..0,957]. También se indica en la *tabla b)* la parametrización de la gráfica con el umbral de diagnóstico.

Con el valor por defecto  $p_D=0,5$  que presupone la herramienta, la prueba de diagnóstico obtiene una Sensibilidad= 60,7% y una Especificidad= 94,7%. Si el objetivo de diagnóstico requiere que la sensibilidad y especificidad estén equilibradas, hay que buscar un punto de la curva ROC próximo a la diagonal principal del diagrama. Si se escoge un umbral de probabilidad 0,17 para diagnóstico enfermos, se consiguen:

$$p_D = 0,17 \Rightarrow \begin{cases} \text{Sensibilidad} = 82,1\% \\ \text{Especificidad} = 84,0\% \end{cases}$$



*Figura 4.25: Diagrama ROC de la herramienta y tabla de resultados de elección del umbral  $p_D$ .*

En la *figura 4.26*, se muestra la hoja EXCEL que se ha construido para implementar la herramienta diagnóstica. En ella se introducen los valores (0-normal o 1-borroso) de Margen<sub>C6</sub>, Margen<sub>C5</sub> que se observan y los valores que se miden de ASN<sub>C7</sub>

en el lado derecho e izquierdo. La hoja evalúa la probabilidad de estar enfermo y el diagnóstico final.

HERRAMIENTA DE DIAGNÓSTICO SGB EN BASE ASN C7, Y LA BORROSIDA DE C6 Y C5

Coefficientes del modelo

$\beta_0=$

-4,49

$\beta_{\text{Margen\_C6}}=$

0,93

$\beta_{\text{C7}}=$

0,158

$\beta_{\text{Margen\_C5}}=$

0,809

Umbral diagnóstico

Umbral=

0,17

Diagnosis

Margen C6		ASN C7		Margen C5		Margen C6	ASN C7	Margen C5	log(Odds)	Odds	Probailidad	Diagnóstico
R	L	R	L	R	L							
0	0	13	13	0	0	0,0	13,0	0,0	-2,436	0,088	8,05%	NO
1	1	22	19	0	0	2,0	20,5	0,0	0,613	1,846	64,86%	SI

←-----X-----→←-----→

Medidas

Resultados

Diagnóstico

Figura 4.26 Hoja EXCEL que implementa la herramienta diagnóstica del SGB en base a las medidas de ASN<sub>C7</sub>, Margen<sub>C6</sub> y Margen<sub>C5</sub>.

#### 4.4.2.3 Diagnóstico de CMT1A en base al DMF de nervios del mapa neural.

En la *tabla 4.43* de la *sección 4.3.1.3*, se comprobó que los valores medios del DMF de nervios periféricos del mapa neural de casos con patología CMT1A diagnosticada diferían de forma estadísticamente significativas de los que se encuentran en la población normal. En este apartado se ha explorado el desarrollo de una herramienta para diagnosticar CMT1A, en base a medidas con ecografía de alta resolución del DMF de un grupo elegido de nervios periféricos incluidos en el mapa neural.

El grupo de entrenamiento ha estado constituido por los 14 casos con CMT1A diagnosticado que tenían medidas de DMF, junto a los 100 casos del grupo de control utilizados para caracterizar el mapa neural.

En la *tabla 4.64* se muestra la puntuación que asignó SPSS en base a considerar la regresión logística de la muestra de entrenamiento con cada una de las variables de forma independiente. En base a esta puntuación se eligieron las dos primeras DMF<sub>NC\_br</sub> y DMF<sub>CPE</sub> como variables predictoras de la herramienta. También se consideró la edad,

ya que se ha comprobado que está correlacionada con el DMF de los nervios periféricos, y puede ser causa de confusión.

*Tabla 4.64: Puntuación asignadas por SPSS a las variables DMF de los nervios periféricos para el diagnóstico de CMT1A.*

DMF Nervio	Puntuación
NC_br	68,203
CPE	64,653
CPI	64,221
NC_ab	57,407
NT	49,288
NM_ab	48,572
NR_br	42,585
NM_br	41,175
NR_fosa	31,465

En la *tabla 4.65* se muestran los valores que SPSS asigna a la cualificación de las sucesivas alternativas de selección de variables que se prueban.

*Tabla 4.65: Comparación de ajuste de diagnóstico de CMT1A frente a diferentes grupos de variables.*

CMT1A vs DMF	N_norm/ N_CMT1A	R <sup>2</sup> Nagelkerke	Sign. Hosmer Lameshow	Puntuación	NC_br	Edad	CPE
NC_brazo	94/14	0,829	0,999	69,968	5,018		
Sign(95%)					0,000		
NC_Brazo & Edad	94/14	0,852	0,993	71,402	6,007	-0,052	
Sign(95%)					0,001	0,152	
NC_brazo & Edad & CPE	93/14	1,000	1,000	80,675	46,137	-0,836	37,396
Sign(95%)					0,993	0,992	0,993
NC_brazo & CPE	93/14	0,949	1,000	79,002	5,302		4,852
Sign(95%)					0,060		0,075

Se ha elegido la primera alternativa DMF<sub>NC\_br</sub>, ya que es la única que proporciona significación estadística a los coeficientes de la regresión. Este modelo tiene capacidad de explicar el 82,9% de la variabilidad de los datos del grupo de entrenamiento.

Del ajuste del modelo con SPSS se obtienen los valores del modelo de regresión logística que se muestra en la *tabla 4.66*.

*Tabla 4.66: Resumen de resultados del ajuste del modelo de diagnóstico CMT1A en función del DMF.*

	N. casos	R <sup>2</sup> Nagekerke	Hosmer & Lemeshow	Sensibili- dad	Especifici- dad	Coef.	Putuación	Sig.(95%)	Valor	exp(valor)
DMF NC_br	94/14	0,829	0,999	85,70%	97,90%	B <sub>NT</sub>	69,968	0,000	5,018	151,092
						B <sub>0</sub>		0,000	-11,599	0,000

A fin de analizar las posibilidades de balance entre sensibilidad/especificidad que ofrece el método diagnóstico, en la *figura 4.27* se muestra el diagrama ROC, que corresponde a la herramienta diagnóstica. Se observa que la métrica AUC=0,992 da un resultado muy alto (AUC=1 sería perfecto) y con un intervalo de confianza bajo

[0,980..1.00]. También se indica en la *tabla b)* la parametrización de la gráfica con el umbral de diagnóstico.

El tamaño muestral de casos patológicos de que se dispone es bajo, y sólo existe 4 casos mal clasificados. La curva de ROC es una poligonal con un vértice por cada uno de ellos y modificar el umbral de diagnóstico es simplemente incluir o excluir algunos de ellos. Por tanto, en este ejemplo es preferible dejar el umbral de probabilidad en un neutro  $pD=0.5$ .

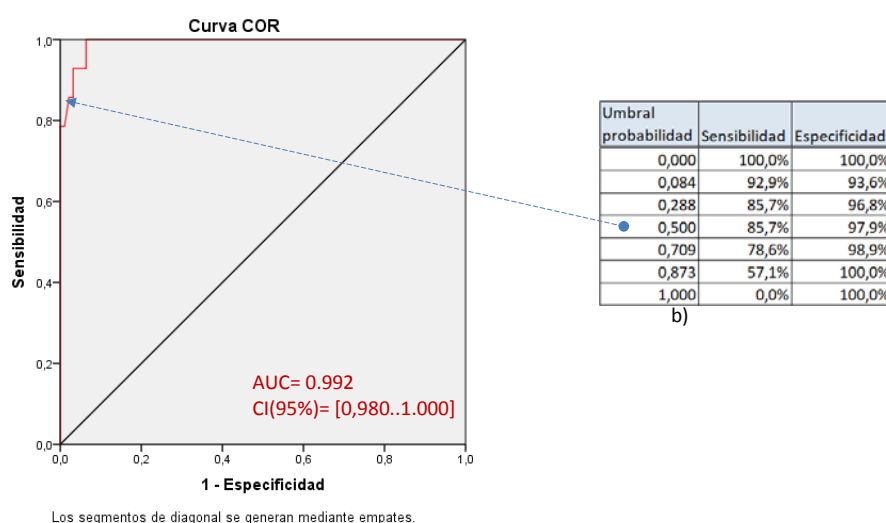


Figura 4.27: Diagrama ROC de la herramienta y tabla de resultados de elección del umbral  $pD$ .

Con el umbral de diagnóstico  $pD=0,5$ , la sensibilidad y especificidad de la herramienta diagnóstica es:

$$\text{Sensibilidad} = \frac{\text{Verdaderos positivos}}{\text{Verdaderos positivos} + \text{Falsos negativos}} = 85,7\%$$

$$\text{Especificidad} = \frac{\text{Verdaderos negativos}}{\text{Verdaderos negativos} + \text{Falsos positivos}} = 97,9\%$$

El uso de la estrategia seguida para el desarrollo una prueba diagnóstica utilizando regresión logística es útil si se integra la información correspondiente a múltiples medidas en la valoración del diagnóstico. En casos como éste, en que se usa una sola medida, el diagnóstico que se obtiene es exactamente igual que la comparación del valor de la variable predictora  $DMF_{NC\_br}$  con un umbral. Como se muestra en la *figura 4.28*, en este caso, la prueba diagnóstica equivale a comparar el valor del  $DMF_{NC\_br}$  del paciente que se diagnostica con un umbral de 2.4 mm. La curva ROC que corresponde a

este criterio diagnóstico simple es exactamente igual al que se obtenía utilizando el modelo de regresión logística.

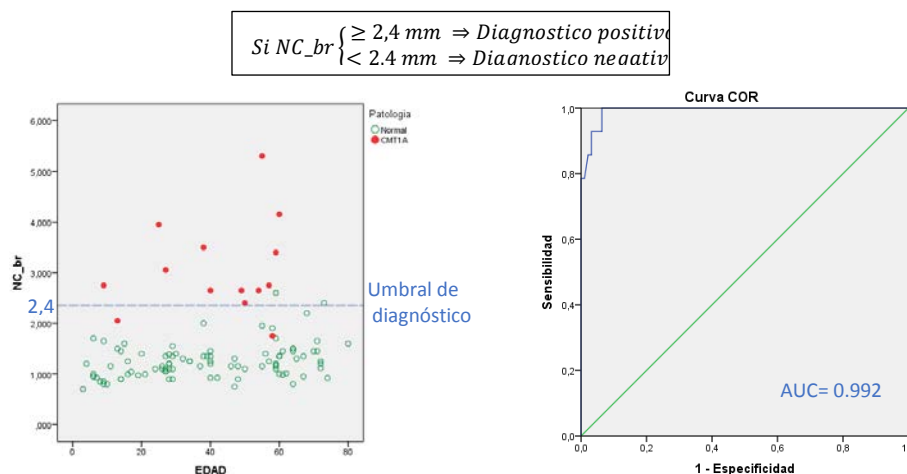


Figura 4.28. Prueba diagnóstica de CMT1A basada en la comparación del  $DMF_{NC_{br}}$  con un umbral.

La razón de que no hayan podido integrarse más variables predictoras en la regresión logística es que sólo se disponen de 14 casos con medidas del DMF de los nervios, lo cual lo hace un grupo de entrenamiento excesivamente desequilibrado e insuficiente.



## 5 DISCUSIÓN

En este trabajo se han establecido valores de referencia para los diferentes parámetros que se definen en el mapa neural, que son estadísticamente robustos y representativos de la población normal de la Comunidad de Cantabria. Las raíces y nervios definidos en el mapa neural son las raíces cervicales C5, C6, C7 y C8, y los nervios periféricos en las extremidades: Nervio mediano, cubital y radial en extremidades superiores, medidos tanto en el brazo como en el antebrazo, nervio CPI y CPE medidos en el hueco poplíteo, tibial y sural medidos en el tobillo. El parámetro ecográfico principal de los recogidos es el ASN (que es el más descrito en estudios previos). Pero en este trabajo también se han incluido nuevos parámetros apenas explorados en la bibliografía actual, tanto morfológicos -DMF, homogeneidad y patrón fascicular- como funcionales -margen y señal Doppler. Para ello, se reclutaron a 100 voluntarios sin patología del SNP. Las mediciones se realizaron tal y como se explica en el Capítulo 3 (Material y Métodos).

Se dispone de un total de casi 200 segmentos radicales y nerviosos explorados (dos medidas de cada nervio por individuo, ya que se exploraron los lados derecho e izquierdo de cada caso), exceptuando algunas medidas que no fue posible realizarlas por diferentes motivos (principalmente por incapacidad del voluntario para colaborar o para estar en la posición requerida durante todo el tiempo que duraba la exploración). A su vez, de cada segmento explorado se han obtenido 4 medidas cuantitativas y 2 cualitativas, lo que hace un total de 1200 medidas recogidas en este trabajo aproximadamente.

La raíz C8 es la localización de la que se tiene un menor número de mediciones, sólo 147, significativamente menos que del resto. Esto se debe a que dicha raíz tiene una posición anatómica más profunda, que puede ser de difícil acceso ecográfico, sobre todo en pacientes con cuellos anchos y cortos.

Los 100 voluntarios incluidos cubrieron un amplio rango de edades, desde los 3 años a los 80 años (media de edad = 37.83), y una representación equivalente de ambos géneros (57% de mujeres). El IMC medio fue de  $22.83 \pm 4.1$ . De todos los casos, se

registraron parámetros personales como edad, IMC, peso, altura y género, por lo que pueden ser correlacionados con los valores ecográficos.

La temperatura ambiente, que ha sido descrita como un factor que puede modificar el calibre nervioso (239), fue registrada y se comprobó que todas las exploraciones se realizaron a una temperatura constante que varió entre 24º y 25º.

## 5.1 Comparación de los valores obtenidos en este trabajo con los publicados en la bibliografía previa

### *Comparación de nuestros valores de ASN de referencia con los publicados previamente*

En las *tablas 5.1, 5.2 y 5.3* se muestran las medias de los valores de ASN publicadas previamente en la literatura, así como las obtenidas en este trabajo (en global y estratificadas por edades). Se comprueba que los valores medios de ASN para las raíces cervicales y nervios periféricos de las extremidades están dentro del mismo rango que los reportados hasta ahora. Esto es más evidente si se consideran los intervalos de incertidumbre de la población para un nivel de confianza del 95% que se muestran en la *tabla 4.18*. No obstante, existen variaciones entre los valores reportados en los diferentes estudios.

Las discrepancias en cuanto a los valores de referencia entre estudios pueden ser debidos en parte a diferencias en las poblaciones estudiadas. Nuestra muestra representa una población caucásica, y en las tablas se incluyen poblaciones asiáticas, europeas y americanas (especificado en la última columna), que pueden presentar diferencias somatomorfas entre ellas (253). Y como los resultados apoyan, parece existir una correlación entre los parámetros somáticos de los individuos y el ASN. Debido a estas diferencias, en la literatura se aconseja que los valores de referencia obtenidos en una población específica no deban transferirse indiscriminadamente a otras poblaciones.

Más allá de las diferencias somatomorfas entre distintos grupos raciales, los valores medios de referencia obtenidos para las raíces cervicales y nervios periféricos en las extremidades son ligeramente mayores a los obtenidos en artículos que describen poblaciones caucásicas, aunque sí están en un mismo orden de magnitud y son comparables. Causas para obtener diferencias entre los distintos grupos de trabajo

pueden ser la resolución de las sondas ecográficas empleadas, el lugar exacto de medición para cada raíz o nervio estudiado, y el incluir o no el anillo hiperecogénico periférico -que representa mayoritariamente el epineuro- en la medida del ASN.

La resolución de la sonda empleada, que ha ido aumentando según evolucionaba la tecnología de los aparatos de ecografía, permite una mayor precisión al identificar y delimitar la estructura nerviosa a estudio. Un estudio reciente ha comparado medidas cuantitativas de las estructuras nerviosas, como el ASN o área seccional fascicular, de pacientes con CIDP, tomadas con equipos ecográficos de alta resolución (15-20MHzs) frente a las tomadas por equipos de muy alta resolución (30-70MHzs). Es interesante resaltar que los equipos de 50-70MHz obtuvieron medidas del ASN superiores a las obtenidas por los equipos de 15-20MHz (57). De hecho, los valores descritos en la literatura histológica previa son incluso mayores que los obtenidos por equipos ecográficos de muy alta resolución, y los autores hipotetizan que ecográficamente es difícil distinguir los límites del perineuro como se pueden distinguir en microscopio óptico, por lo que se tiende a valores menores. No obstante, no se demostraron diferencias estadísticamente significativas entre los valores obtenidos con sondas de 15-20MHzs frente a los obtenidos con 30-70MHzs, salvo para las medidas de los fascículos (254). La sonda con la que se ha estudiado la mayoría de los segmentos nerviosos en este trabajo es de 7-13MHz. Los estudios incluidos en las *tablas 5.1, 5.2 y 5.3* utilizaron sondas con frecuencias de entre 5-12MHz y 18 MHz. Algunos estudios precisan a qué frecuencia realizaron todos los estudios (1, 32, 34, 61), otros sólo detallan la sonda empleada (21, 22, 25, 26, 30, 255, 256), diciendo que ajustaron la frecuencia en cada caso concreto, y otros especifican que para la población pediátrica o nervios más superficiales cambiaron a sondas con mayor frecuencia (27, 257).

Tabla 5.1. Resumen de los valores de ASN de las raíces en la bibliografía previa y en este estudio.

Referencia	C5 ± Desv.Est.	C6 ± Desv.Est.	C7 ± Desv.Est.	C8 ± Desv.Est.	N	Etnia/Sonda/Edad
Haun et al <sup>(23)</sup>	7.1 ± 3.7	10.6 ± 4.3	12.1 ± 4.4	10.7 ± 4.8	33	NE / 8-10MHz >18 años
Won et al <sup>(24)</sup>	5.65 ± 1.07	8.93 ± 1.53	10.39 ± 1.90	10.57 ± 1.92	95	Coreanos / 5-12MHz 20-69 años
Takeuchi et al <sup>(28)</sup>	6.3	11 ± 2.9	9.3 ± 3.0		222	Japoneses / 7,5MHz 20-79 años
Boehm et al <sup>(30)</sup>	5.6 ± 1.6	9.5 ± 2.7	10.0 ± 2.9		56	Caucásicos / 15MHz Media: 52 y 48 años
Gallardo et al <sup>(15)</sup>	5.97 ± 2.48	9.15 ± 3.74	11.80 ± 4.47		46	Caucásicos / 7-13MHz 37-75 años
Niu et al <sup>(256)</sup>					111	Chinos / 8-12MHz
<30 años	4.8±1.1	7.2±1.2	8.1±1.0	7.7±1.1		
30-49 años	5.3±1.2	8.2 ±1.2	8.5±1.2	8.3±1.3		
≥50 años	5.8±1.3	8.6±1.6	8.7±1.3	8.7±1.4		
Druzhinin et al <sup>(255)</sup>					72	Rusos / 15-8MHz
2-4 años	2.78±0.75	3.80±1.24	5.72±2.45		11	
5-7 años	3.73±1.43	4.63±1.14	5.22±1.52		15	
8-10 años	4.11±1.51	5.53±1.86	6.58±2.27		10	
11-13 años	4.55±1.32	5.89±1.88	6.99±1.90		7	
14-16 años	5.24±1.90	7.27±2.40	7.74±3.60		7	
17-30 años	4.64±1.32	6.67±1.50	7.48±2.26		22	
Wang et al <sup>(257)</sup>					441	Chinos / 16MHz
0-28 días	1.07±0.15	1.76 ± 0.12	2.25 ± 0.18		60	
>28 días – 1 años	1.36±0.42	2.09 ± 0.26	2.42 ± 0.35	2.46 ± 0.38	62	
>1-3años	1.50±0.45	2.32 ± 0.35	2.62 ± 0.36	2.59 ± 0.30	57	
>3-6años	2.07±0.53	2.57 ± 0.43	3.02 ± 0.41	2.96 ± 0.12	66	
>6-9años	2.49±0.69	2.80 ± 0.38	3.17 ± 0.37	3.14 ± 0.37	63	
>9-12años	2.68±0.72	2.83 ± 0.44	3.32 ± 0.42	3.25 ± 0.37	70	
>12-18años	2.92±0.78	3.02 ± 0.52	3.54 ± 0.56	3.54 ± 0.46	63	
Estudio presente	8.33 ± 2.30	11.88 ± 3.36	12.79 ± 3.85	11.20 ± 3.45	100	Caucásicos / 7-13MHz
0-19 años	6.91 ± 2.02	9.42 ± 3.36	10.25 ± 4.09	8.53 ± 1.87	26	
20-59 años	8.36 ± 2.12	12.03 ± 2.64	13.12 ± 3.28	11.62 ± 2.89	51	
>60 años	9.67 ± 2.02	14.11 ± 3.18	14.80 ± 3.42	13.73 ± 4.73	23	

NE: No especificado

Tabla 5.2. Resumen de los valores de ASN de los nervios periféricos en las extremidades superiores en la bibliografía y en este estudio.

Referencia	NM_br ± D.E.	NM_ab ± D.E.	NC_br ± D.E.	NC_ab ± D.E.	NR_br ± D.E.	NR_ab ± D.E.	N	Etnia/Sonda/Edad
Cartwright et al <sup>1</sup>					7.9±2.7	9.3±2.4	60	92% Caucásico
								15-12 MHz
								45.9 [21-80] años
Cartwright et al <sup>32</sup>								18MHz
0-3 años		4.0 ± 0.9			4.0 ± 0.0		7	100% Caucásicos
4-6 años		5.6 ± 1.9			3.7 ± 1.5		7	75% Caucásicos
7-11 años		6.2 ± 1.5			5 ± 0.7		7	40% Caucásicos
12-16 años		9.1 ± 2.3			8.7 ± 1.5		6	100% Caucásicos
>67 años		8.2 ± 1.9			11.1 ± 2.7		18	100% Caucásicos
Kerasnoudis et al <sup>27</sup>	8.4 [2,7-14,1]	6.6 [3,4-9,8]	6.5 [2,8-10,2]	5.5 [2,9-8]	6.6 [3,4-9,8]		74	Caucásicos / 18-12 Mhz
								>18 años
Sugimoto et al <sup>29</sup>	8.2	6.0	4.8	4.7			60	Japoneses / 7-14MHz
								24-69 años
Won et al <sup>25</sup>	9.44 ± 1.40	6.53 ± 1.05	5.85 ± 1.05	6.30 ± 1.01	4.58 ± 0.85	4.53 ± 0.75	97	Coreanos / 5-12MHz
								20-69 años
Boehm et al <sup>(30)</sup>	8.9 ± 1.8	5.7 ± 1.3	6.3 ± 1.7	5.2 ± 1.3	4.2 ± 1		56	Caucásicos / 15MHz
								Media: 52 y 48 años
Qrimli et al <sup>(31)</sup>	9.4 ± 3.1	7.3 ± 1.7	6.8 ± 2.3	6.2 ± 1.5	6.5 ± 1.7		100	NE / 15-18MHz
								18-84 años
Bedewi et al <sup>(21)</sup>		6.46 ± 2.04	7.55 ± 2.60	5.52 ± 1.90	5.70 ± 1.93		69	Asiáticos / 18-5MHz
								20-70 años
Druzhinin et al <sup>(255)</sup>							72	Rusos / 15-8MHz
2-4 años	4.07 ± 0.81	3.39 ± 0.57	3.66 ± 0.73	3.08 ± 0.67	2.89 ± 0.71		11	
5-7a	4.61 ± 0.91	4.25 ± 1.11	4.30 ± 1.0	3.80 ± 0.98	3.58 ± 1.02		15	
8-10 años	6.03 ± 2.24	4.97 ± 1.28	5.12 ± 1.44	4.41 ± 1.20	3.97 ± 1.66		10	
11-13 años	6.11 ± 1.15	5.32 ± 1.33	5.4 ± 1.43	4.78 ± 1.54	4.55 ± 1.32		7	
14-16 años	7.56 ± 3.12	6.11 ± 1.87	6.3 ± 3.07	5.71 ± 1.97	5.40 ± 1.99		7	
17-30 años	7.71 ± 1.91	5.84 ± 1.76	6.19 ± 2.14	5.74 ± 1.74	7.08 ± 1.74		22	
Schubert et al <sup>(34)</sup>							116	Caucásicos / 14MHz
2-4 años	5.05 ± 1.38	4.25 ± 1.31	3.78 ± 1.09	3.03 ± 1.01			58	
5-7 años	5.85 ± 1.44	4.86 ± 1.05	4.24 ± 1.06	3.66 ± 1.02			58	
Grimm et al <sup>(61)</sup>							117	Caucásicos / 14MHz
8-12 años	6.78 ± 1.63	5.44 ± 1.32	4.75 (±1.37)	3.95 (±1.24)			59	(por dentro epineuro)
13-17 años	9.88 ± 2.58	7.17 ± 2.09	6.66 (±2.07)	5.50 (±1.68)			58	
Niu et al <sup>(256)</sup>							111	Chinos / 8-12MHz
10-30 años	7.3 ± 1.1	4.7 ± 0.8	4.2 ± 0.8	4.2 ± 0.8	3.3 ± 0.7	3.0 ± 0.5		
30-49 años	8.1 ± 1.2	5.0 ± 0.8	4.5 ± 0.9	4.7 ± 0.7	3.4 ± 0.7	3.1 ± 0.6		
50-70 años	8.0 ± 1.1	4.9 ± 1.0	4.5 ± 1.0	4.7 ± 0.8	3.5 ± 0.8	3.1 ± 0.7		
Estudio presente	9.03 ± 2.34	7.06 ± 1.83	7.61 ± 2.73	5.86 ± 1.63	4.68 ± 1.30	5.8 ± 1.8	100	Caucásicos / 7-13MHz
3-19 años	6.93 ± 1.78	5.28 ± 1.51	5.16 ± 1.49	4.40 ± 1.20	3.32 ± 0.85	4.07 ± 0.98	26	
20-59 años	9.36 ± 2.01	7.42 ± 1.46	7.78 ± 1.92	5.85 ± 1.19	5.04 ± 1.09	5.97 ± 1.57	51	
60-80 años	10.35 ± 2.19	8.04 ± 1.70	9.56 ± 3.40	7.28 ± 1.61	5.20 ± 1.18	7.09 ± 1.66	23	

NE: No especificado.

Tabla 5.3. Resumen de los valores de ASN de los nervios periféricos en las extremidades inferiores en la bibliografía y en este estudio.

Referencia	CPI ± D.E.	CPE ± D.E.	NT ± D.E.	Sural+D.E.	N	Etnia/Rango de edad
Cartwright et al <sup>1</sup>	35.3 ± 10.3	11.7 ± 4.6	13.7 ± 4.3	5.3 ± 1.8	60	92% Caucásicos 15-12 MHz Media: 45.9 [21-80] año
Cartwright et al <sup>32</sup>						18MHz
0-3 años	11.5 ± 2.1	7 ± 1.4	7.5 ± 0.7	2 ± 1.4	7	100% Caucásicos
4-6 años	18 ± 0	6	9 ± 1.7	3.5 ± 2.1	7	75% Caucásicos
7-11 años	19.5 ± 6.6	10 ± 2.9	7.5 ± 2.5	2 ± 0.8	7	40% Caucásicos
12-16 años	19.7 ± 9	6.7 ± 3.1	12.6 ± 2.1	5.8 ± 1.7	6	100% Caucásicos
>67 años	30.4 ± 6.7	15.1 ± 5.5	15.7 ± 4.3	3.6 ± 2.1	18	100% Caucásicos
Tagliafico et al <sup>(4)</sup>	9,9 ± 6	13,2 ± 14	8,5 ± 9	3,6 ± 11	60	Caucásicos / 17-5MHz 18-81 años
Kerasnoudis et al <sup>27</sup>	8.4 [3,1-13,8] <sup>β</sup>	8.6 [4-13,2] <sup>β</sup>	6.4 [3,5-9,3] <sup>β</sup>	1.8 [0,5-3,0] <sup>β</sup>	75	Caucásicos / 18-12MHz >18 años
Seok et al <sup>(26)</sup>	24.4 [15.6-33.1] <sup>β</sup>	10.4 [6.6-16.7] <sup>β</sup>	12.1 [8.5-22.8] <sup>β</sup>	2.6 [1.3-3.9] <sup>β</sup>	94	Coreanos / 5-12 MHz 20-69 años
Boehm et al <sup>(30)</sup>		8.9 ± 2	9.6 ± 2.2	1.8 ± 0.6	56	Caucásicos / 15MHz Media: 52 y 48 años
Qrimli et al <sup>(31)</sup>		11.8 ± 3.8	12.7 ± 3.4	2.1 ± 0.8	100	NE / 15-18MHz 18-84 años
Bedewi et al <sup>(21)</sup>	19.07 ± 6.88	12.66 ± 4.45	9.71 ± 4.07	3.52 ± 1.40	69	Asiáticos 18-5 MHz 20-70 años
Grimm et al <sup>(263)</sup>	23.2 ± 4.9	8.4 ± 1.6	10.2 ± 2.0	2.2 ± 0.6	100	20-80 años 14 MHz
Druzhinin et al <sup>(255)</sup>					72	Rusos / 15-8MHz
2-4a	8.49 ± 2.61			1.64 ± 0.54	11	
5-7a	9.07 ± 2.95			1.80 ± 0.63	15	
8-10a	13.2 ± 4.8			2.13 ± 0.79	10	
11-13a	14.6 ± 3.11			2.15 ± 1.21	7	
14-16a	16.4 ± 5.41			2.64 ± 1.13	7	
17-30a	20.7 ± 6.01			2.73 ± 0.87	22	
Schubert et al <sup>(34)</sup>					116	Caucásicos / 14MHz
2-4 años	12.97 ± 4.28	2.90 ± 0.99	4.31 ± 1.38	1.10 ± 0.31	58	
5-7 años	15.91 ± 4.96	3.25 ± 1.64	5.07 ± 1.51	1.26 ± 0.44	58	
Grimm et al <sup>(61)</sup>					117	Caucásicos / 14MHz
8-12 años	19.6 ± 4.74	3.61 ± 1.88	6.24 ± 1.92	1.24 ± 0.47	59	(por dentro epineuro)
13-17 años	25.7 ± 7.36	6.06 ± 2.59	8.57 ± 2.02	1.84 ± 0.65	58	
Estudio presente	23.12 ± 8.6	7.97 ± 2.4	12.38 ± 3.82	3.04 ± 1.01	100	Caucásicos
0-19 años	13.84 ± 4.96	5.63 ± 1.45	9.2 ± 2.36	2.39 ± 0.75	26	2-80 años
20-59 años	25.2 ± 7.17	8.29 ± 2.12	12.69 ± 3.01	3.23 ± 0.97	51	
60-80 años	27.76 ± 8.1	9.68 ± 1.95	15.15 ± 4.17	3.23 ± 1.07	23	

NE: No especificado

El lugar exacto de las medidas es otro de los motivos que pueden arrojar diferencias en los valores de ASN entre estudios. En general, si las localizaciones en las que se realizaron las medidas eran muy diferentes entre los artículos previos y las utilizadas en este trabajo, sus valores no han sido reflejados en las tablas. Pero, por ejemplo, en los segmentos nerviosos medidos en el antebrazo, algunos autores hacen referencia de la distancia exacta a la que miden desde el retináculo flexor o del canal de Guyón los nervios mediano o cubital respectivamente, y en este estudio se usa una referencia anatómica más amplia, especificando que las medidas se realizan en el tercio medio del antebrazo.

La mayoría de los estudios miden el ASN por dentro del anillo hiperecogénico periférico que representa mayoritariamente el epineuro (todos de los que han sido recogidos en las tablas 5.1, 5.2 y 5.3). En cambio, en este trabajo se han realizado las medidas incluyéndolo ya que, al realizarse un elevado número de medidas por paciente, se buscó segmentar de la forma más fácil y rápida posible (ya que las exploraciones duraban unos 40 minutos), y la diferencia de textura y contraste entre el epineuro y el tejido conectivo circundante no nervioso es mayor que entre el epineuro y el tejido intraneural. Este margen hiperecogénico se ha descrito que representa un 22,78% en porcentaje del área nerviosa total del nervio mediano medido en la muñeca, y un 30,52% para el mismo nervio medido a la mitad del antebrazo (258). Estos porcentajes concuerdan con los incrementos que se han reportado en la presente tesis respecto a un trabajo previo de nuestro mismo grupo de trabajo en el que se describieron las ASN de las raíces nerviosas cervicales en 46 individuos sanos (15): El ASN medio de C5 de este trabajo es un 40% superior al del trabajo mencionado, y el de C6 un 30% superior. Es decir, los incrementos son proporcionales.

Por último, para delimitar la raíz cervical o nervio periférico se pueden emplear el método de trazado directo (que es el utilizado en este trabajo) o el método de trazado elíptico indirecto. Dado que los nervios no son siempre perfectamente elípticos (82, 259), se ha demostrado mayor precisión diagnóstica para el método de trazado directo (260, 261). De los estudios previos revisados en las tablas, sólo Bedewi et al. y Druzhinin et al. utilizaron el método indirecto de trazado elíptico (21, 255).

### *Estudio del DMF en la muestra utilizada y respecto a estudios previos*

Además del ASN como valor cuantitativo principal, también se ha estudiado los DMF en los nervios periféricos de las extremidades (exceptuando los de las raíces cervicales, ya que frecuentemente se presentan con un patrón monofascicular). La media para este parámetro, como muestra la *tabla 4.7* del capítulo de resultados, varía entre 0,78mm en el NC en el antebrazo y 1,45 en el NR en el brazo, lo que equivaldría a áreas de entre 0,5mm<sup>2</sup> y 1,65mm<sup>2</sup> respectivamente. De cara a realizar valoraciones comparativas entre segmentos nerviosos, sería importante considerar el patrón fascicular predominante, que se ha desarrollado en el *apartado 4.2.7 de Resultados* y la *sección 5.2.8* de esta discusión.

Los estudios cuantitativos sobre los fascículos nerviosos, tanto en individuos sanos como en la patología del SNP, son menos abundantes que los que se refieren al ASN en la bibliografía previa. En primer lugar, hay que mencionar que los valores normales en este trabajo son ligeramente mayores que los resultados in vitro de estudios anatómicos. Brill et al. midieron las áreas fasciculares mediante un programa de trazado semiautomático sobre cortes histológicos en parafina, y describen diámetros fasciculares medios de  $0.57 \pm 0.39$ ,  $0.6 \pm 0.3$ ,  $0.5 \pm 0.26$  mm en la parte superior del brazo y  $0.38 \pm 0.18$ ,  $0.47 \pm 0.18$ ,  $0.4 \pm 0.27$  mm en el antebrazo de los nervios cubital, mediano y radial, respectivamente (54). Sin embargo, está descrito que las distintas propiedades de los tejidos, entre las secciones in vivo e in vitro, podría generar algunas diferencias en estos valores (68). Respecto a estudios ecográficos que valoren el DMF, normalmente se tratan de estudios de tipo casos y controles de distintas patologías (CIDP, NMM...). En ellos se ha descrito un límite superior de la normalidad de 3mm<sup>2</sup> de área fascicular (65, 66), que se suele medir con el método de trazador elíptico o directo (igual que se mide el ASN). También se sugiere que individualizar los fascículos de los nervios en las extremidades inferiores es más difícil por la peor diferenciación entre el tejido neural y el conectivo adyacente, y la resolución de los aparatos actuales (65). Grimm et al. estudiaron el área seccional del fascículo mayor en el NM y NC en el brazo, y CPE, y contaron el número total de fascículos por sección nerviosa, utilizando una sonda de 14MHz (64). Describen unas áreas fasciculares medias de 2.4 mm<sup>2</sup> para el NM, 1.6 mm<sup>2</sup> para el NC y 2.1 mm<sup>2</sup> para el CPE, lo cual son ligeramente superiores a las que se calculan



a partir de los valores obtenidos de DMF. Además, contaron el número de fascículos visibles, que en los controles varió entre 3 y 5 (siendo el NM el que tenía en mayor número). En esta última apreciación reconocen la limitación técnica establecida por la resolución espacial de las sondas ecográficas de alta resolución, que pueden reducir el número de fascículos identificados, ya que de estudios anatómicos y de un estudio con una sonda de 70 MHz se sabe que el número de fascículos aumenta de proximal a distal en muchos nervios (por ejemplo, en el cubital y mediano, en lo que se llegan a contar hasta 35 fascículos) (57, 68).

Por tanto, la variabilidad en cuanto al tamaño fascicular, al igual que en el ASN, puede depender de la resolución de la sonda ecográfica, la técnica de medida utilizada (en este trabajo decidimos incluir el diámetro del fascículo mayor, aunque los pocos estudios previos realizaron medidas del área fascicular), y de la localización en la que se realiza la medida, siendo esto último especialmente importante: a una determinada frecuencia ecográfica de exploración, si la evaluación se efectúa en un segmento en el que predomina un patrón monofascicular, tal y como sucede en este estudio en el NR en el brazo a la salida del canal de torsión, que actúa como un túnel osteofibroso (ver secciones 4.2.7 y 5.2.8), el tamaño fascicular tiende a ser mayor. En cambio, en los segmentos nerviosos en los que predomina el patrón multifascicular, el tamaño de los fascículos es menor.

#### *Distribución del parámetro cuantitativo principal: ASN*

En relación con el tipo de distribución estadística de los datos, en este trabajo ha resultado que los valores de ASN tienen una distribución gaussiana normal en todas las raíces y nervios periféricos de las extremidades medidos, salvo en la raíz cervical C8, el nervio cubital en el brazo y el nervio CPI. En la bibliografía previa, esta cuestión varía según el estudio. Algunos estudios describen que las ASN siguen una distribución normal en base al test Shapiro–Wilk aunque con una cola a la derecha (1), o en base a histogramas (29), y al test cuartil-cuartil (262). Sin embargo, otros estudios han descrito una distribución no normal, al menos en algunos de los nervios estudiados: en C5 y C6 (61), en el nervio CPE en el hueco poplíteo, al nivel de la cabeza del peroné, y el nervio tibial 7cm proximal al maléolo medial (26). Otros estudios no detallaban en qué nervios encontraron una distribución no normal (30, 32), o incluso no hacían referencia al

estudio de la distribución normal. En este estudio se le ha dado especial importancia al estudio de la normalidad del ASN, no sólo por determinar qué tipo de pruebas estadísticas utilizar (paramétricas, más precisas y simples, o no paramétricas), sino porque se considera una característica estadística fundamental del parámetro: Si un parámetro tiene una distribución normal podrá quedar descrito por su media y por su desviación típica.

## 5.2 Contraste en las referencias de hipótesis verificadas

### 5.2.1 Hipótesis de aumento del ASN con la edad

De los resultados obtenidos se concluye que, considerando la edad como una variable continua, en todos los nervios del mapa neural existe un crecimiento positivo del ASN. Además, la edad justifica estadísticamente una variación del ASN de entre el 20 y el 40% de la que existe, lo cual es una proporción relevante. Únicamente el nervio sural justifica por la edad un porcentaje inferior (del 9,6%) de la que existe, ya que al ser el nervio periférico de menor ASN medido, el error de cuantificación ( $1 \text{ mm}^2$ ) es muy significativo (35%) y oculta los efectos de otras causas de variaciones.

Se ha comprobado que las diferencias de los valores medios del ASN para los tres rangos de edades ([0..19], [20..59] y [60..80]), son estadísticamente significativas, siendo especialmente alta la diferencia entre la media del grupo más joven respecto a los otros dos grupos. Las diferencias entre rangos de edades son más acusadas para las ASN de los nervios periféricos (en el rango del 30%) que para las ASN de las raíces cervicales (en el rango del 20%). Las diferencias en los valores medios del ASN para los dos grupos de edad madura ([20..59] y [60..80]), fueron del orden del 10%, e incluso para los nervios C8, NR en el brazo, NM en el brazo, NR en el brazo, NM en el antebrazo, CPI y Sural las diferencias de las medias entre rangos dejan de ser estadísticamente significativas (la diferencia que se encuentra es muy pequeña para el reducido número de casos del grupo de mayores).

Como ya se ha explicado, para ajustar el modelo de crecimiento del ASN con la edad con una regresión lineal, se ha considerado sólo dos rangos de edad: Rango de crecimiento [0..19] y rango de madurez [20..79], debido a su comportamiento estadístico muy diferenciado. Se demuestra que, en el primer grupo de edad, el crecimiento del ASN de todos los nervios con la edad es estadísticamente significativo ( $\text{Sign}(95\%) < 0.05$ ). Además, el ajuste al modelo de regresión lineal es en todos los segmentos nerviosos explorados relativamente alto, con un valor medio de los coeficientes  $R^2$  de Pearson del 36% aproximadamente [15,5% .. 58,40%]. En el segundo grupo de edad, el ASN tiene en la mayoría de los casos una débil tasa de crecimiento con la edad, llegando en los casos de los nervios NR en el brazo, NM en el antebrazo y Sural

a no llegar a ser significativo. En el rango de edad 20-79 años se puede describir un comportamiento distinto entre las raíces nerviosas cervicales y los nervios periféricos de las extremidades en cuanto a su ajuste lineal: En las raíces el ajuste es más uniforme, con un valor promedio de los coeficientes  $R^2$  de Pearson del 15%, variando en el rango [10,80%..17,50%]; mientras que entre los nervios periféricos la bondad del ajuste es mucho más heterogéneo, con un valor medio de 10% y variando en el rango [5,10%..24,10%] dentro de los estadísticamente significativos.

La fuerte correlación lineal presente en todos los nervios periféricos en el grupo de edad más joven puede ser fácilmente explicada ya que es la edad de crecimiento y desarrollo. Esta correlación lineal se mantuvo en los grupos de edad maduros en la mayoría de los nervios periféricos, pero con unas tasas de crecimiento de aproximadamente 5 veces menos.

La mayoría de los estudios publicados previamente han demostrado una correlación positiva estadísticamente significativa entre el ASN y la edad, tanto en población adulta como en pediátrica (32-34, 61).

Respecto a las edades adultas, Cartwright et al. estableció que la edad mostró solo correlaciones débiles para el nervio radial en el surco espiral y el nervio ciático (1). Won et al. mostraron una correlación entre la edad y el ASN de la raíz del nervio cervical con un coeficiente de proporcionalidad similar al obtenido en este trabajo (24). Qrimli et al. encontraron una correlación positiva constante con la edad y las mediciones de ASN para todos los nervios en todas las localizaciones medidas, que se mantuvo en todos los modelos multivariantes (31). Bedewi et al. encontraron una correlación estadística significativamente positiva de los valores de referencia de ASN con la edad del nervio mediano en el túnel carpiano, el nervio cubital (21) y en todos los nervios estudiados en la extremidad inferior, excepto el nervio sural (22).

Sin embargo, hay estudios con resultados opuestos. Por ejemplo, Kerasnoudis et al., que estudiaron a 75 individuos mayores de 18 años, describieron una disminución estadísticamente significativa entre la edad y el ASN de los nervios mediano en la axila y radial en el surco espiral, y sólo una correlación estadística positiva entre la edad y el ASN del nervio tibial en el tobillo. Para el resto de segmentos nerviosos (mediano en el túnel del carpo y antebrazo; cubital en el canal de Guyon, antebrazo, codo y axila; CPE

en fosa poplítea y a nivel de la cabeza peronea; CPI en fosa poplítea y sural) no se demostró correlación (27). Grimm et al. describió, en una muestra de 100 individuos con edades entre 20 y 80 años, que la correlación positiva existía únicamente en el nervio tibial y en el nervio mediano en la muñeca, no existiendo para el resto de segmentos nerviosos explorados: mediano y cubital en tercio medio del brazo, codo y tercio medio del antebrazo, radial e interóseo, CPI y CPE en hueso poplíteo, y sural (263). Boehm et al., que estudiaron un total de 56 individuos con una edad media en torno a los 50 años, no encontraron correlaciones consistentes entre los valores de ASN y la edad, altura o peso corporal en los segmentos nerviosos explorados, que incluían las raíces C5, C6 y C7, el nervio mediano y cubital en brazo, codo y antebrazo, el CPE a la altura de la cabeza del peroné, y el tibial en el tobillo (30). En este caso, las conclusiones diferentes obtenidas podrían estar en relación con el hecho de que el estudio recoge un rango de edad mayor, con una edad media menor (en torno a los 37 años). Como se muestra en los resultados, el ASN crece en correlación con la edad, en gran medida en el grupo de edad más joven, y de forma menos marcada en el grupo de edad maduro. Es posible que, en aquellos estudios sin correlación significativa, la muestra representara simplemente la tendencia observada en el grupo de edad más avanzada.

Respecto a la correlación ASN y edad en edades mayores de 20 años, uno de los primeros estudios que incluye adultos en edades más avanzadas, describe que el 80% de los segmentos nerviosos estudiados de los nervios periféricos en las extremidades, presentaban ASN mayores que los mismos en el grupo de edad intermedio (32). Sugieren que tal vez sea secundario a que en el grupo geriátrico se incluyeron individuos con mononeuropatías por atrapamiento asintomáticas. Los resultados obtenidos concuerdan con la tendencia ascendente ASN-edad en los nervios periféricos en las extremidades, también en las edades adultas.

En estudios histológicos se ha descrito un aumento de espesor del endoneuro, perineuro y epineuro en pacientes de edades avanzadas, secundarios a una estenosis de las arterias que nutren los nervios, seguido de proliferación endotelial y fibrosis de la túnica media (264). Un estudio detallado de nervios ciáticos de cadáveres de 8 a 93 años demostró un aumento significativo del ASN global del nervio con la edad, secundario a

un aumento del componente epi y perineural, y una mayor cantidad de tejido adiposo interfascicular (265).

En este trabajo se ha descrito un comportamiento diferente entre las raíces nerviosas cervicales y los nervios periféricos respecto al aumento del ASN con la edad. Una posible explicación podría estar relacionada con la presencia de cambios degenerativos, incluso preclínicos, en la región cervical. La cervicoartrosis es muy frecuente en la población de edad media y avanzada, sobre todo en segmentos C5-C6, y en menor medida C6-C7, por lo que las raíces más afectadas son C6 y C7. Takeuchi et al. estudiaron 102 pacientes con radiculopatía cervical (confirmada tanto por la clínica como por resonancia magnética cervical) y 219 voluntarios sanos, y sus resultados mostraron que las ASN de las raíces nerviosas cervicales afectadas fueron significativamente mayores que las ASN en el grupo de control y también que las ASN de las raíces cervicales no afectadas en el grupo de los pacientes (266). Los criterios de exclusión utilizados tenían como objetivo descartar la inclusión en la muestra de personas con radiculopatía establecida, pero la hipótesis mantenida es que incluso los atrapamientos nerviosos, que son más frecuentes en las personas de mayor edad (por ejemplo, secundarios a osteoartritis cervical) podría agrandar el ASN de las raíces nerviosas cervicales, también en un estadio preclínico/asintomático. El nervio vago se ha descrito que aumenta de volumen con la edad, lo que podría ser una consecuencia del aumento de disfunción autonómica en los individuos más ancianos (32, 61).

Conocer las correlaciones entre la edad y el ASN de las raíces cervicales y de los nervios periféricos es especialmente importante cuando se examinan pacientes en los extremos de la vida, debido a la utilidad demostrada de la ecografía en el diagnóstico y seguimiento de distintas patologías, como el SGB. Estudios previos describen un aumento del ASN en las raíces nerviosas cervicales en pacientes con SGB (5, 15, 205), representando cambios fisiopatológicos inflamatorios que predominan en los troncos nerviosos proximales (212, 216). Pero en esos estudios, la edad media de los pacientes era superior a la edad media en los controles, y esto podría interferir con los resultados. También se han demostrado aumentos patológicos del ASN en los síndromes de atrapamiento (102), en PNs infecciosas (13) o neuropatías hereditarias (14). Por lo tanto, la conclusión es que siempre que se describa un aumento patológico del CSA de los

nervios periféricos, debería ser necesario compararlo con los valores normativos de edad.

Además, del análisis de regresión lineal para determinar la dependencia entre el ASN de los nervios del mapa neural con la edad en el rango de crecimiento [0..19] y de adulto maduro [20..79] se ha extrapolado la edad de transición que resulta del punto de corte de ambos modelos, hipotetizando que fisiológicamente podría representar la edad de “fin de crecimiento” de las raíces y nervios estudiados, y que varía entre los 10,7 años para la raíz C5 y los 17,8 años para el CPI. Este hallazgo puede correlacionarse con estudios previos de conducción nerviosa. Aunque la velocidad de conducción “adulto” de los nervios periféricos (que depende fundamentalmente del grado de mielinización) se alcanza alrededor de los 5 años, la amplitud de las respuestas motoras (que depende del desarrollo completo de las unidades motoras) no se alcanza en la mayoría de los nervios hasta el final de la primera década (267, 268). Hay que tener en cuenta que los resultados valoran el SNP respecto a la morfología, y los estudios neurofisiológicos respecto a la función, de lo que se pueden derivar diferencias. Existe otro artículo reciente que describe los valores normales ecográficos en adolescentes, y describe que el ASN alcanza sus valores máximos alrededor de los 15-17 años (61), lo cual concuerda bastante con los resultados obtenidos.

### 5.2.2 Hipótesis de correlación del ASN con los parámetros somáticos

Se ha estudiado la correlación entre el ASN de los nervios periféricos y parámetros somáticos de los individuos: el IMC y la altura. Este análisis es complejo, debido a la existencia de correlaciones entre esas dos magnitudes, y con la edad.

Como se ha explicado anteriormente, en este trabajo se ha decidido realizar por separado el análisis de los individuos en la edad de crecimiento (0-19 años) de los de edad madura (mayores de 20 años), ya que la correlación entre edad, IMC y altura es muy diferente según se refiera a individuos en uno u otro rango de edad.

En la edad de crecimiento, el ASN de raíces nerviosas cervicales y de nervios periféricos en las extremidades revela una correlación estadísticamente significativa para los tres parámetros cuando se estudian de forma independiente. La altura es el parámetro que mejor explica la variación en el ASN. No obstante, se mantuvo la edad

como la variable en función de la cual mostrar los valores de referencia de la normalidad en niños, ya que la mielinización y maduración del SNP es dependiente de la edad (269, 270). El hecho de que al realizar el ajuste de regresión múltiple el modelo no mejora significativamente si se combina la altura, la edad y el IMC que, si se consideran independientemente, es razonable ya que en el individuo en la edad de crecimiento los tres parámetros están fuertemente correlacionados.

En los grupos de edad madura, es interesante resaltar que las raíces nerviosas cervicales y los nervios periféricos en las extremidades muestran un comportamiento diferente. En las raíces nerviosas cervicales, el factor dominante para explicar la variación del ASN es la edad. El IMC muestra una correlación débil, y la altura no muestra una correlación significativa. En cuanto a los nervios periféricos en las extremidades, el parámetro que mejor explica globalmente la variación del ASN es el IMC. Además, se obtienen los mejores ajustes al modelo de crecimiento lineal para los nervios de las extremidades inferiores (coeficientes  $R^2$  de Pearson mayores del 22%), probablemente condicionado por la mayor cantidad de tejido conectivo en estos, con excepción del sural. La edad tiene un efecto residual en el ASN, excepto en los nervios cubital, tibial y CPE, en los que la edad explica la variación del ASN tan adecuadamente como el IMC. La altura presenta una correlación significativa con el ASN sólo en el nervio mediano. La regresión múltiple muestra que en la mayoría de los nervios periféricos hay contribuciones independientes de los tres parámetros.

La correlación entre el ASN en las raíces nerviosas cervicales y nervios periféricos en las extremidades, y otras características somáticas en la edad pediátrica, es controvertida en la literatura previa. Un estudio que incluyó niños describió en este subgrupo una fuerte correlación entre la altura o el peso y el grosor nervioso (16, 33). De forma interesante, Yiu et al. describen que el parámetro que más influye en el ASN en la edad pediátrica es la altura, de igual modo que los resultados obtenidos en este trabajo (33). No obstante, también hay estudios que en la edad pediátrica sólo demostraron correlación entre el ASN y el IMC en los segmentos distales del nervio mediano de entre los 13 segmentos de nervios periféricos en las extremidades (y el nervio vago) estudiados (61) o del nervio interóseo posterior de entre 14 segmentos nerviosos en las extremidad, dos raíces nerviosas y el nervio vago explorados (34).



Respecto a la correlación del ASN de las raíces nerviosas cervicales frente a los parámetros somáticos en adultos, algunos estudios previos no han encontrado correlaciones entre el peso y la altura (1, 30). Matsuoka et al. sí describieron que los diámetros de las raíces nerviosas cervicales aumentan en correlación a la estatura (62). Además, otros estudios han reportado correlaciones significativas entre el hábito corporal y el tamaño de las raíces nerviosas cervicales (24, 29).

Curiosamente, y respaldando los resultados obtenidos en adultos, la mayoría de los estudios recientes coinciden en que el ASN de los nervios periféricos en las extremidades se correlaciona bien con el peso y/o el IMC. Cartwright et al. describieron que el peso y el IMC mostraron correlaciones más fuertes que la edad o la altura, más claramente en los nervios de la pierna proximal y, en particular, con el nervio ciático, pero no con el plexo braquial (1). El estudio de Won et al. mostró correlación de ASN con altura, peso e IMC en los nervios de las extremidades superiores (25). Qrimli et al. encontraron una correlación positiva entre el ASN y el IMC (excepto para el nervio tibial en el tobillo y el nervio sural), y ninguna correlación con la altura (31). Bedewi et al. declararon que la mayoría de los nervios periféricos estudiados en la extremidad superior se correlacionaron con el peso y el IMC (21), y todos los de la extremidad inferior (22). Sin embargo, no se observó correlación con la altura. No obstante, también hay estudios cuyos resultados son opuestos: Boehm et al. no encontraron correlaciones entre el ASN del nervio periférico y la estatura o el peso corporal (30), aunque estas diferencias podrían explicarse en parte por el diseño del estudio, ya que reclutaron una cohorte de la misma edad, y la altura y el peso de los controles se estratificaron según la edad.

Más allá de los parámetros somáticos generales de un individuo, también se ha hipotetizado sobre el impacto que tiene la biométrica regional en el ASN de los nervios correspondientes. De forma más extensiva, se ha estudiado la influencia del perímetro de la muñeca en el ASN del nervio mediano, concluyéndose que la circunferencia de la muñeca resultó ser el factor de predicción independiente más importante para el ASN, y sugiriendo que los parámetros antropométricos deberían formar parte de los umbrales diagnósticos personalizados (271, 272). También se ha correlacionado los ASN del nervio mediano y cubital con el volumen de la mano (273).

Por tanto, los resultados demuestran un comportamiento diferente en los adultos entre las raíces nerviosas cervicales -más influidas por la edad- y los nervios periféricos en las extremidades -más influidos por el IMC. Estos hallazgos podrían reflejar una mayor predilección por la infiltración adiposa en los nervios periféricos frente a las raíces nerviosas cervicales. Los estudios sobre la microanatomía del plexo braquial describen una disposición monofascicular (u oligofascicular) en las raíces, frente a la disposición multifascicular de los troncos, cordones y nervios periféricos, con el consiguiente aumento en la proporción de tejido conectivo en el ASN de proximal a distal en las distintas porciones del plexo braquial (274, 275). Esto implicaría que las raíces tengan una menor proporción de tejido conectivo interno. Y serían precisamente los nervios con mayor cantidad de epi- y endoneuro, o los que tienen una mayor cantidad de tejido conjuntivo y grasa intra- y perineural, los más susceptibles a que su ASN se correlacione significativamente con el IMC del individuo (34).

De estudios histológicos se sabe que la cantidad de tejido conectivo intraneural es variable entre los distintos nervios de un individuo, e incluso entre los distintos segmentos de un mismo nervio, oscilando entre un 30 y un 75% (276, 277). La proporción de epineuro es mayor en los nervios más grandes con un número creciente de fascículos nerviosos. Sin embargo, el grosor del epineuro varía en diferentes nervios y en diferentes ubicaciones del mismo nervio. Por ejemplo, el grosor medio del epineuro es del 22% del nervio cubital a la altura del codo y del 88% del nervio ciático a la altura de los glúteos. El epineuro está ausente alrededor de los nervios monofasciculares y en las terminaciones nerviosas, y en cambio es más abundante cuando los nervios pasan adyacentes a una articulación (278).

Unos de los primeros estudios histológicos al respecto, describió una significativa mayor proporción de tejido adiposo en los nervios periféricos de las extremidades inferiores (con excepción del CPE) que en los de la superiores, y con correlación positiva con el grado de obesidad del individuo (279). Dentro de los nervios de las extremidades superiores, destacaron el NR como el que presentaba mayor proporción de tejido adiposo. Estos resultados respaldarían nuestra hipótesis, concordando con lo obtenido: Los nervios CPI, CPE y tibial son los que presentan mayor correlación ASN-IMC, y dentro de las extremidades superiores el NR en el brazo y el NC en el antebrazo.

Se ha descrito que los pacientes con PN diabética severa tienen un ASN significativamente mayor en comparación con los controles, particularmente estudiados en el nervio mediano (280), el cubital (281) y especialmente el nervio tibial (231). Además, la ecografía se ha propuesto como una herramienta de diagnóstico que evalúa la gravedad de la PN diabética (236). Estos estudios reclutaron al grupo de control con voluntarios sanos de la misma edad. El peso y la altura se registraron en algunos estudios, como descriptivos demográficos. Los resultados arrojan un hecho importante, porque los ASN de los nervios periféricos en las extremidades, se correlacionan de forma significativa con los valores del IMC de los pacientes, sobre todo los de las extremidades inferiores a excepción del sural, y la diabetes mellitus tipo 2 está fuertemente asociada con la obesidad (282). Sería importante tener en cuenta la correlación positiva entre ASN e IMC en los nervios periféricos al explorar individuos muy delgados u obesos, y especialmente en algunas localizaciones.

### **5.2.3 Hipótesis de diferencia del ASN en base al género**

Comprobando las diferencias de las distribuciones ASN hombre y mujer en los resultados de este trabajo se describen diferencias estadísticamente significativas, siendo los ASN de las mujeres menores que las de los hombres en los nervios NM en el brazo, NC en el brazo, NM en el antebrazo y NC en el antebrazo.

No obstante, la correlación es más interesante al realizar el estudio por grupos de edad: en la edad de crecimiento [0-19 años] no se objetivan diferencias estadísticamente significativas respecto al género. Pero en el grupo de edad maduro (mayores de 20 años), se comprueban diferencias significativas para el NM y NC en brazo y antebrazo, y para el CPI. Sin embargo, en base a nuestros datos no se puede descartar que la altura sea una causa de confusión en esta comprobación, esto es, que la aparente correlación entre el ASN con el género sea un reflejo indirecto de la correlación existente del ASN con la altura.

La correlación entre el ASN y el género en la literatura previa también es variable. La mayoría de los trabajos concuerdan con los resultados de este estudio, describiendo ASN significativamente mayores en el sexo masculino, sobre todo en segmentos proximales de las extremidades superiores, especialmente el mediano, y siendo menos

acusadas estas diferencias en las raíces nerviosas cervicales (21, 22, 29, 256, 283, 284). Un estudio también describe diferencias en el NT en el tobillo (263), lo cual difiere de los resultados en este estudio. Respecto a los estudios centrados en la edad pediátrica, se describieron diferencias significativas (también siendo mayores las ASN en el sexo masculino) en el nervio mediano y en el nervio CPI (61), o en el nervio mediano y cubital distal, y el CPI (34).

Estas diferencias podrían reflejar una diferencia en la masa muscular entre sexos (285, 286), y a que en una determinada población los hombres suelen ser más altos y tener más masa muscular que las mujeres. Estudios antropométricos describen una mayor proporción de tejido graso y menor de hueso y músculo en las mujeres respecto a los hombres, siendo las diferencias en hueso y músculo mayores en la extremidad superior, lo que concordaría con los resultados obtenidos (287).

Por lo tanto, los resultados describen una diferencia estadísticamente significativa en las ASN del NM y NC en el brazo y en el antebrazo de entre mujeres y hombres (siendo menores los de las mujeres), que en parte pueden ser secundarias a la diferencia estadísticamente significativa que existe en las alturas de ambos sexos. Con ello se recomienda establecer los valores de referencia según el género del individuo, al menos para estos nervios.

#### 5.2.4 Hipótesis de disminución del ASN de proximal a distal

Otra de las hipótesis que se plantea es que el área seccional de los nervios periféricos disminuye de proximal a distal a lo largo de una extremidad. Esto podría no ser así, ya que la cantidad de tejido conectivo intraneural, que también contribuye al ASN del mismo, es variable según el segmento nervioso, como ya se ha descrito previamente.

Los resultados obtenidos validan la hipótesis en el nervio mediano, en el que el área de la sección medida en el antebrazo es un 21,48% más pequeño que el área de la sección medida en el brazo; en el nervio cubital, en el que el área de la sección medida en el antebrazo es un 22,65% más pequeño que el área de la sección medida en el brazo; y en el nervio CPI-tibial, en el que el área de la sección medida en la pierna es un 46,0% más pequeño que el área de la sección medida en el hueco poplíteo.

Estos resultados (la disminución del ASN de proximal a distal en los nervios explorados en varios segmentos) concuerdan con los de estudios previos (34). Un estudio ecográfico del nervio mediano en distintas localizaciones describió que el área en el antebrazo era menor que en el brazo, resultado similar al obtenido en este trabajo, aunque en la muñeca es donde alcanza un ASN significativamente mayor (lo cual no cumpliría nuestra hipótesis de disminución de calibre de segmentos proximales a distales) (63), pero que probablemente representa que los segmentos nerviosos que transcurren por canales osteofibrosos son excepciones a esta hipótesis, como también describen Zaidman y colegas (16). Otros artículos para el nervio mediano y para el cubital, demostraron esta misma tendencia, aunque sin describir diferencias significativas en el ASN entre distintas localizaciones (283, 288).

Según los resultados obtenidos, en el nervio radial, el ASN distal, medido en la fosa cubital, es un 23,95%. mayor que el ASN proximal medido en el tercio medio del brazo. Este hecho se puede deber a la técnica de medida empleada: La medición distal del nervio radial se realiza inmediatamente proximal a la división en sus ramas, nervio radial superficial e interóseo posterior. Por este motivo, es probable que el aumento del ASN sea secundario a que a este nivel el nervio incluye en su perímetro una mayor proporción de tejido conjuntivo perineural previo a su división.

Definir estas relaciones puede ser relevante de cara a caracterizar cómo afectan distintas patologías al SNP, en las que puede mantenerse o perderse este patrón de disminución del ASN de proximal a distal. Por ejemplo, en la CMT1A se ha descrito que los incrementos patológicos del ASN son menos pronunciados en segmentos distales frente a proximales (16, 145), lo cual favorecerá a preservar esta característica del SNP.

De los resultados obtenidos se concluye que el ASN de los nervios varía a lo largo de su longitud, por lo que es importante determinar correctamente la localización anatómica en la que se realizan las medidas en los estudios ecográficos, de cara a poder realizar estudios comparativos entre individuos. Se ha demostrado diferencias significativas en las ASN de los segmentos proximales y distales medidos, con disminución de proximal a distal, pero probablemente haya excepciones a esta observación, como en los segmentos previos a bifurcaciones, o a su paso por canales osteofibrosos (como podría ser la muñeca para el mediano).

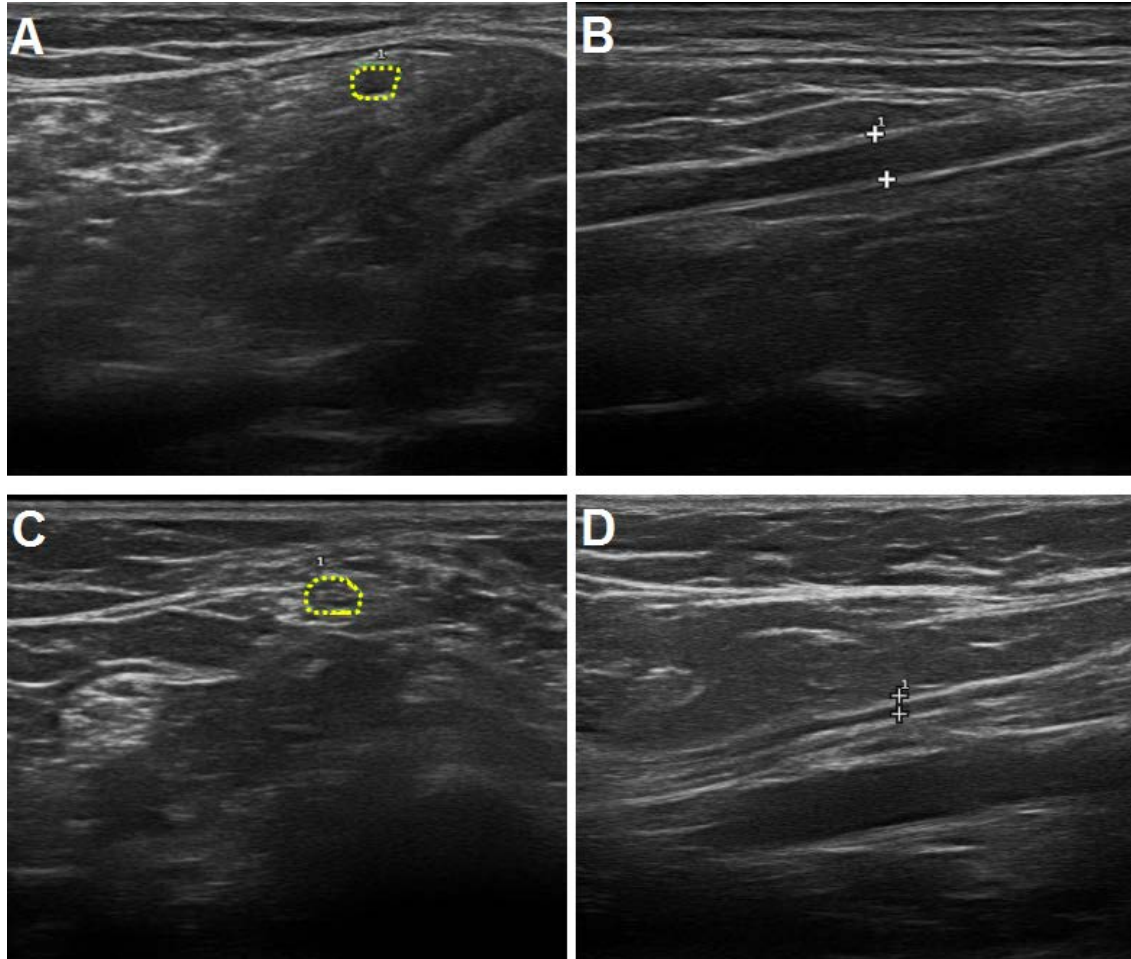
### 5.2.5 Hipótesis: el DMF es mayor en las extremidades inferiores que en las superiores

Se ha verificado si existen diferencias estadísticamente significativas entre el tamaño fascicular de los nervios periféricos en las extremidades superiores frente a los de las inferiores, comparando regiones “equivalentes”: Antebrazo (NM y NC) y pierna (CPI, CPE y NT). Los valores medios de los DMF de las extremidades superiores son inferiores a los de las extremidades inferiores. En la comparación estadística para valores relacionados (se compararon los nervios de cada persona y para cada lado), las diferencias fueron estadísticamente significativas, salvo en la comparación entre el DMF del NT frente al NM en el antebrazo, que son similares, por lo que no se puede generalizar la hipótesis para todos los segmentos nerviosos explorados.

El tamaño fascicular puede variar en función del segmento anatómico, ya que como se ha dicho previamente, está descrito que el número de fascículos aumenta de proximal a distal en muchos nervios, con lo que en consecuencia se espera que sus áreas disminuyan (57, 68). También dependerá del patrón fascicular en el segmento explorado, ya que en los segmentos monofasciculares, el único fascículo constituye toda el área transversal del nervio (*imagen 5.1*). Y, por último, dependerá de la propia resolución de la sonda ecográfica (57, 64, 254), hecho que se desarrolla con mayor detalle en el siguiente apartado referido al patrón fascicular.

### 5.2.6 Hipótesis de diferencia del ASN en base a la lateralidad dominante (diestro/zurdo) de las personas

Los resultados obtenidos en este trabajo establecen que, en un individuo, la diferencia entre el ASN de las raíces nerviosas cervicales y de los nervios periféricos en las extremidades del lado dominante (derecho en los diestros e izquierdo en los zurdos) frente al no dominante, no es estadísticamente significativa, salvo para los nervios NR en el brazo, y NM y NC en el antebrazo. No obstante, existe una tendencia a que el lado dominante sea del orden del 1,5% al 9,4 % mayor que el lado no dominante, excepto en el nervio mediano en el brazo y el CPI donde la tendencia es al revés.



**Imagen 5.1: Comparación de DMF según el patrón fascicular.** Imágenes de ecografía del nervio CPE en dos individuos tomados de la muestra de control presentada en este trabajo. Uno de ellos presenta un patrón monofascicular (plano axial en la imagen A, plano longitudinal en la imagen B), y el otro individuo presenta un patrón multifascicular (plano axial en la imagen C, plano longitudinal en la imagen D). Se marca el ASN de los nervios con punteado amarillo en A y C, y se marcan las medidas del DMF entre los punteros con cruz blanca. Nótese que el DMF es significativamente mayor en el paciente con el patrón monofascicular (B) que en el que tiene un patrón multifascicular (D).

Respecto a los resultados obtenidos en publicaciones previas, la mayoría no observaron diferencias significativas entre ambos lados, tanto refiriéndonos a estudios de las raíces cervicales (24, 28), como de los nervios periféricos en las extremidades (22, 55, 289-291).

Dos artículos previos que describen las ASN de las raíces C5 y C6, y de los nervios de las extremidades mediano, cubital y radial en brazo y antebrazo, CPI en hueso pisiforme, y tibial y sural en tobillo, en niños y adolescentes, encontraron una diferencia significativa en el nervio mediano, que presentó ASN mayores medidas en el brazo del lado derecho respecto al lado izquierdo (61), y especificando que este hallazgo se daba especialmente en los individuos diestros (34). Pero también describieron que el nervio tibial izquierdo era mayor que el derecho en esa misma población, hallazgo para el cual no tenían explicación (34).

Los porcentajes de diferencias entre lados descritos son similares a los del estudio, variando entre el 1% y el 7% de media en poblaciones infantiles (34, 61), y del 10 al 20% en adultas (4, 19, 23, 27, 29), aunque se ha descrito de hasta el 50% en algunos individuos y segmentos nerviosos concretos (DS hasta el 30%) (34, 61).

Por tanto, según este estudio, existe una variación no significativa entre segmentos nerviosos de extremidades contralaterales, salvo para los nervios NR en el brazo, y NM y NC en el antebrazo, en los que el ASN en el lado dominante es significativamente mayor que en el no dominante. Con estas diferencias descritas de hasta el 50% entre lados en un mismo individuo (aunque no sean significativas estadísticamente), se debería ser prudente a la hora de considerar el lado sano de un individuo como control en patologías asimétricas.

### **5.2.7 Hipótesis de homogeneidad fascicular en las raíces nerviosas cervicales y en los nervios periféricos**

En la valoración subjetiva de la ecoestructura que se ha realizado, todos los segmentos nerviosos explorados en los voluntarios sanos han sido descritos como homogéneamente hipoeoicos. No hemos encontrado nervios normales con fascículos hiperecogénicos, ni mal definidos. En las raíces nerviosas cervicales, el patrón predominante es el monofascicular (ver sección siguiente). En los casos excepcionales



de raíces oligo o multifasciculares, se demostró homogeneidad al igual que en los nervios periféricos.

Estos hallazgos concuerdan con los artículos ecográficos previos, en los que se describen los nervios periféricos de las extremidades como estructuras tubulares hipoecogénicas, con líneas hiperecogénicas paralelas separándolas en los cortes longitudinales, y un punteado hipoecoico interno en los cortes transversales, que representarían los fascículos (20).

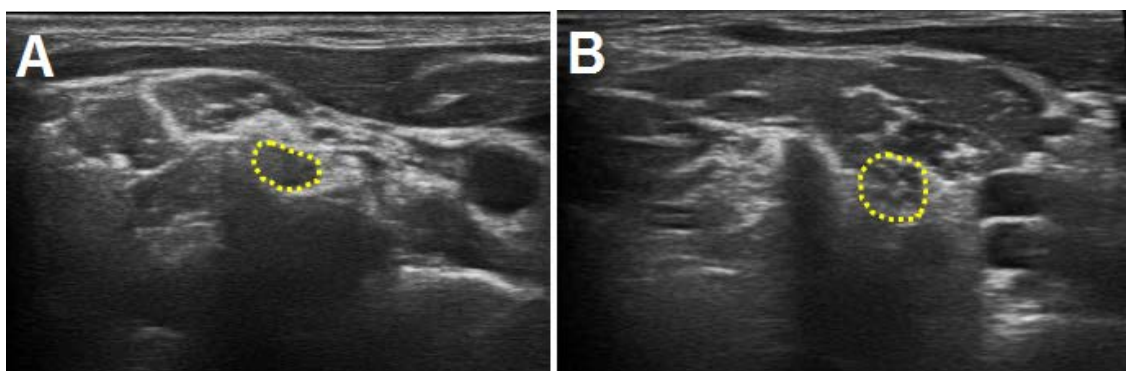
El hecho de que todos los individuos de la muestra utilizada presenten este patrón de fascículos homogéneamente hipoecoicos y bien definidos es relevante, ya que describir fascículos hiperecogénicos o mal definidos no es algo esperable en la población sana, y por tanto será un hallazgo semiológico patológico.

#### **5.2.8 Hipótesis del patrón fascicular en las raíces nerviosas cervicales y en los nervios periféricos de las extremidades**

Describimos específicamente la apariencia de las raíces nerviosas cervicales y los nervios periféricos en las extremidades en función de la proporción de fascículos que tienen.

Las raíces nerviosas cervicales presentan un patrón monofascicular, salvo en casos aislados. En la serie, sólo un 1% de las raíces C5 fueron multifasciculares, en C6 un 0,5% fueron oligofasciculares y un 1% multifasciculares, y en C7 sólo un 0,5% se mostró multifascicular. Se muestra un ejemplo en la *imagen 5.2*. Estos hallazgos concuerdan con lo descrito en estudios histológicos (274, 275), en los que se refiere que el patrón de las raíces nerviosas del plexo braquial es monofascicular, y cómo evoluciona éste hacia un patrón multifascicular “plexiforme” según se progresa distalmente en los segmentos del plexo (se describe un número intermedio de fascículos en los troncos, y la mayor proporción de fascículos en los fascículos y ramas terminales). También en los estudios ecográficos previos, se describen las raíces como estructuras circunferenciales u ovoideas hipoecoicas al explorarse en el plano transversal tras su salida del foramen de conjunción, y tubulares en el plano longitudinal (23, 58-60). Uno de estos estudios precisa que se encontró un patrón fascicular interno cuando se exploraron los troncos y fascículos del plexo braquial, pero no en las raíces (59).

Se ha encontrado que el patrón descrito como multifascicular es el más frecuente en los nervios periféricos de individuos sanos. Únicamente el nervio radial en el brazo es más frecuentemente oligofascicular (36,31%) o monofascicular (35,79%). El CPE en el hueso poplíteo, aunque lo más frecuente es que presente un patrón multifascicular (65,43% de los casos), presentó un patrón oligofascicular en más de un cuarto de la muestra, y un patrón monofascicular en un 5,69%. Los nervios medianos y cubital en el brazo y radial en el antebrazo presentaron casos puntuales de patrón mono y oligofascicular.



**Imagen 5.2: Patrón monofascicular y multifascicular en las raíces nerviosas cervicales.** Imágenes de ecografía en el plano axial de raíces C7 delimitadas con punteado amarillo, de dos pacientes distintos tomados de la muestra de individuos sanos presentada en este trabajo. (A) Patrón monofascicular, el más frecuente en las raíces nerviosas cervicales. (B) Patrón multifascicular, hallazgo encontrado aisladamente en las raíces nerviosas cervicales.

En la bibliografía previa, la mayoría de los autores concuerdan en el patrón multifascicular de los nervios periféricos en las extremidades (55, 57, 292). Estudios ecográficos y en autopsias del NM en la muñeca describen de 14 a 35 fascículos (57, 68). Estudios anatomopatológicos del nervio ciático concuerdan en que este nervio es multifascicular, con un número de fascículos intraneurales de entre 27 y 70 (265). Sin embargo, Cartwright et al. describieron el ciático como más hiperecoico y homogéneo que otros nervios, sin un claro patrón en “panel de abejas”, es decir, no individualizando claramente fascículos.

Otro estudio histológico compara el número de fascículos en los tres nervios principales del brazo, describiendo que en el NM aumentaba distalmente (y con un aumento focal en el codo), al contrario que el NR que disminuía de proximal a distal (también con aumento focal en el codo). El nervio cubital mantenía un número constante de fascículos en el brazo, disminuía en el codo, y aumentaba en el antebrazo

(54). Estos hallazgos no concuerdan con las observaciones en este trabajo de que el NR en el brazo tiende a ser mono/oligofascicular, y multifascicular en el antebrazo. Pero sí ponen de manifiesto la variabilidad intraneural del patrón fascicular. Esto es especialmente importante a nivel de los túneles osteofibrosos, donde en estudios ecográficos se ha descrito una disminución del número de fascículos en comparación con los segmentos proximales y distales del mismo nervio (55, 56). Del mismo modo, en pacientes en los que existe un “compromiso anatómico intrínseco”, por un nervio mediano bífido o una arteria mediana persistente, también se ha descrito una disminución en el número de fascículos (57).

Otro aspecto para tener en cuenta es que este hallazgo es “sonda/frecuencia dependiente”. Por ejemplo, el CPE, que en este trabajo se ha explorado en una situación muy superficial, o en general la exploración en personas muy delgadas, se comprueba que el aspecto mono-oligo o multifascicular de los nervios dependió en parte de la frecuencia de la sonda usada. Cuanto mayor sea la frecuencia utilizada, mejor será la individualización fascicular intraneural. Como ya se ha comentado, existen artículos comparando la valoración de los nervios periféricos en las extremidades de pacientes con CIDP con sondas de alta resolución (18-20MHzs) frente a sondas de 50-70MHzs, en los que se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la valoración fascicular, concretamente describen valores medios del área seccional fascicular menores y un mayor número de fascículos por ASN del nervio global cuando utilizaron la sonda de 50-70MHzs (254).

Es posible que la disparidad de sondas empleadas en los artículos previos, así como la disparidad en las localizaciones anatómicas donde se realizaron las medidas, sean en parte las razones para los diferentes resultados que se describen respecto al patrón fascicular. Por ejemplo, es fácil entender las diferencias descritas en el nervio ciático: Cartwright et al.(1) utilizaron sondas de 12 MHz, que tal vez no es suficiente para individualizar la gran cantidad de fascículos de pequeño tamaño presentes en el nervio.

De los resultados se concluye que las raíces nerviosas cervicales presentan un patrón monofascicular, salvo escasas excepciones, y que en los nervios periféricos en las extremidades predomina el patrón multifascicular, con excepción del NR en el brazo y,

en menor medida, el CPE, que destacan frente al resto por su alta frecuencia de patrones oligo y monofascicular.

Conocer que los nervios normales pueden presentar un patrón oligo- o monofascicular es importante, ya que la tendencia a un patrón monofascicular ha sido propuesto como criterio diagnóstico en la patología del túnel carpiano (293), túnel cubital (55, 56), mononeuropatía del CPE (294), y en general de los síndromes de compresión. Sin embargo, se puede utilizar este hallazgo como un criterio patológico útil solamente en aquellos segmentos nerviosos que se visualicen como multifasciculares normalmente.

### 5.2.9 Análisis de la presencia de márgenes bien definidos

De los resultados de este trabajo se concluye que la presencia de margen borroso en las raíces cervicales de personas sanas puede describirse en un 22% en C7, en torno a un 9% en C6 y C8, y en un 3% en C5.

El borramiento del margen hiperecogénico en las raíces nerviosas cervicales se ha propuesto como criterio diagnóstico en distintas patologías: En el SGB (15) como se verá más adelante, y en la CIDP (11). No obstante, también ha sido indicado que es posible encontrar este hallazgo en pacientes sanos que estaban en el grupo de control (15, 62). Uno de estos estudios justifica este hallazgo por la posición más profunda de C7, que hace que se delinee peor. El otro estudio apunta que el hallazgo se describió entre individuos mayores de 45 años.

Con los datos obtenidos se apoyan ambas hipótesis: Por un lado, los individuos que presentaron el margen de una raíz cervical borroso tendieron a presentar el margen de otra raíz también borroso. Por ejemplo, el 94,4% de los sujetos que presentaron el margen borroso de C6 también presentaron este hallazgo en C7. Esto concuerda con la idea de que los pacientes que tienen una complexión que dificulta la exploración ecográfica cervical (cuellos anchos y cortos, peor transmisión del ultrasonido) pueden tener más probabilidades de mostrar los márgenes mal delimitados. Por otro lado, en la muestra, el 56,8% de los pacientes que presentaron el margen borroso en C7 eran mayores de 60 años, por lo cual sugerimos que tal vez este cambio esté en relación con la presencia de osteoartritis, que además afecta más frecuentemente a los segmentos

C5-C6 y C6-C7 en la columna cervical, lo cual concuerda con las raíces más afectadas (C6 y C7).

Con estos hallazgos, se sugiere que describir márgenes borrosos en las raíces cervicales, sobre todo en C7, no debe tomarse como un hallazgo patológico por sí mismo.

En los nervios periféricos de las extremidades no se han descrito ningún caso en el que el margen no estuviera bien definido, y tampoco se han encontrado referencias de ello entre individuos sanos en la bibliografía previa, por lo que encontrar un nervio periférico de márgenes borrosos puede ser considerado un hallazgo con valor patológico.

#### **5.2.10 Análisis de la presencia de señal vascular y variantes anatómicas vasculares**

La presencia de señal Doppler en el interior del nervio se ha clasificado como ausente, presente de forma focal, y presente como variante anatómica vascular, definiendo variante anatómica vascular cuando la señal Doppler era una estructura tubular continua, a veces identificable en el modo B. De los resultados se obtiene que los nervios periféricos en cualquiera de los segmentos explorados en las extremidades pueden tener señal Doppler positiva. En los nervios periféricos de las extremidades superiores es de forma más anecdótica, de entre el 0,5% al 4%, siendo tipificada como presente de forma focal en todos los casos salvo en el NM en el antebrazo, que en el se ha descrito la existencia de señal Doppler más frecuentemente y donde también se identificaron hasta 5 casos tipificados como variante anatómica vascular. En las extremidades inferiores, la existencia de señal Doppler es significativamente más frecuente, de entre el 11% y 20%. El nervio CPE es el que presenta una mayor tasa de vascularización (mayor del 20%) y con una alta tasa de variantes anatómicas (13%). En el CPI y NT la existencia de señal vascular se tipificó siempre como focal.

Este parámetro ecográfico ha sido explorado mediante el uso de Power Doppler, que está descrito como la mejor técnica de Doppler para detectar el flujo sanguíneo intraneural, ya que es muy sensible para flujos lentos, no presenta artefacto por aliasing

como el Doppler señal, y es menos proclive a artefactos de ruido como el Doppler espectral (295, 296).

Un estudio ecográfico de las raíces nerviosas cervicales de 95 individuos reflejó que eran frecuentes las variantes anatómicas vasculares locorregionales, y que existe una pequeña arteria radicular que a veces se visualiza entre las raíces y el tubérculo posterior de la apófisis transversa y que podría confundirse con un fascículo independiente de la raíz, pero no especifican en qué porcentaje la encuentran (24).

El hecho de que los nervios periféricos en las extremidades de personas sanas presenten señal Doppler positiva probablemente refleja el rico sistema anastomótico de vasos sanguíneos epineurales y endoneurales que los irriga, conectados a través de vasos comunicantes que atraviesan el perineuro, y descrito en estudio anatomopatológicos (297, 298). Por lo tanto, es de esperar que cuanto más sensibles sean los equipos ecográficos usados en la práctica clínica, con más facilidad se puede ver esta microvasculatura. Cartwright et al. describió en una tabla de la información cualitativa recogida que el NR en el brazo se acompañó algunas veces de un pequeño vaso, que podía diferenciarse de un fascículo con el uso de Doppler (1).

En una revisión sistemática de 2014 afirman que, a pesar de que estudios patológicos han verificado la existencia de un rico sistema anastomótico de vasos epi y endoneurales, el flujo sanguíneo intraneural nunca se había demostrado por Doppler en individuos sanos (295). En otra revisión de 2018 sobre la ecografía del nervio periférico en distintas PNs describen que el nervio normal tiene poca o ninguna vascularización epineural o intraneural detectable por Doppler (mientras que en los síndromes de atrapamiento y neuropatías adquiridas puede demostrarse un aumento de la vascularización) (296). Aunque ninguna de las dos revisiones incluye las referencias concretas de esta afirmación, podría ser que se apoyaran en estudios más anteriores, en los que los equipos ecográficos no tuvieran la suficiente resolución espacial o potencia de señal Doppler para detectar la microvascularización intraneural.

En los estudios de casos y controles revisados en los que se trata de investigar el valor de la señal Doppler intraneural en distintas patologías (especialmente por atrapamiento o inflamatorias), resulta interesante que en las diferentes descripciones de las muestras de los controles, algún estudio reporta una ausencia completa de

vascularización intraneural (72, 299-301), pero otros sí detectaron señal vascular en los nervios de los controles sanos, y en proporciones de hasta un 10% usando color y power Doppler (302), un 20% usando color Doppler, 32% usando Power Doppler y 48% usando tecnología más reciente como es el SMI (Superb microvascular) (303), o en el 100% de los participantes con color Doppler (304). Es importante recalcar que todos los estudios tomaron las medidas en el mediano a su paso por el túnel del carpo, menos uno que lo realizó en el codo (304), otro que lo realizó en la unión del tercio medio y distal en el antebrazo y en el tibial (301), y otro que exploró tanto el NM, NC, CPE y NT (72). Tres de los cuatro estudios que no describieron señal Doppler son de los años 2009-2011 y usaron sondas de 7,5, 12 y 6-13 MHz, y dos de los que sí lo describen son del año 2017, y emplean una tecnología ecográfica más avanzada con sondas de frecuencias mayores (18 y 20 MHz). El cuarto de los artículos que reporta que no se detectó señal Doppler en los controles es del año 2020, pero utilizó una sonda lineal de 10-18 MHz, sin precisar qué frecuencia usó realmente. A su vez el tercero de los artículos, que sí reporta señal Doppler intraneural en más de un 10% de los voluntarios sanos, es del 2011 y utilizó una sonda 9-13MHz, aunque al no poder explicarse estos resultados hipotetizan que tal vez se trataran de sujetos con atrapamientos asintomáticos. Es posible que estas discrepancias en los resultados se deban, al menos en parte, a que la detección del flujo intraneural depende de la potencia del ecógrafo utilizado.

Diferentes estudios de casos y controles para la valoración del STC proponen la presencia de vascularización nerviosa como signo diagnóstico de patología. Algunos lo proponen como criterio complementario al modo B (305, 306), pero otros le dan incluso un valor diagnóstico más alto que a la valoración del ASN (300, 302), o describen una correlación positiva entre el flujo intraneural y la severidad de la patología (307). A recalcar que la mayoría de estos estudios sólo asesoraban de forma dicotómica la presencia o no de señal Doppler intraneural (299, 300, 306, 307). Se ha comprobado en los modelos animales de atrapamientos nerviosos que existe un aumento en la producción del factor de crecimiento endotelial, que conlleva un incremento de la densidad microvascular intraneural (308). La inspección in vivo del nervio mediano en cirugías del túnel carpiano describen un incremento del flujo sanguíneo inmediatamente proximal al sitio de compresión (309).

También se ha descrito la utilidad de la señal Doppler intraneural para el diagnóstico del síndrome de atrapamiento en el túnel cubital, así como su correlación con la clínica y severidad de la patología (310).

Neuropatías adquiridas en las que se describe el valor diagnóstico del Doppler son la neuropatía diabética (301), lepra (13, 72), patologías inflamatorias como la CIDP (71), o la neurolinfomatosis (311). En la diabetes, la causa de esta señal Doppler intraneural se cree que es en parte secundaria a la formación de shunts arteriovenosos, que condicionan un fenómeno de “robo” acentuando la isquemia neural, lo que a su vez genera un desarrollo compensador de vasos epineurales. Se ha descrito una correlación entre la cantidad de señal Doppler y la severidad de la neuropatía diabética (301, 312). Estudios histopatológicos han reportado proliferación y neovascularización epineural, distensión venosa y tortuosidad, además de los shunts arteriovenosos (313, 314). En los estudios de lepra, se demostró la asociación entre la señal Doppler intraneural y la presencia de reacciones leprosas y, por lo tanto, se pensó que reflejaba la inflamación mediada por el sistema inmunitario, que se sabe que ocurre durante dichas reacciones leprosas (13, 72). En la CIDP, se ha propuesto que el aumento de la señal Doppler intraneural represente inflamación proximal de los nervios (71).

Por tanto, los resultados reflejan que la señal vascular puede ser detectada ecográficamente en cualquier nervio periférico de las extremidades, siendo especialmente frecuente en las extremidades inferiores, sobre todo en el CPE. Por ello se considera que, de cara a usar este parámetro ecográfico como criterio diagnóstico en los síndromes de atrapamiento, PN diabética o inflamatorias, deberían emplearse scores cuantitativos estableciendo previamente umbrales; ser cauto a la hora de emplear de forma cualitativa la presencia de señal vascular como signo patológico, y tener en cuenta en qué nervio y localización se realizan las observaciones, las características del ecógrafo (potencia, sonda, frecuencia), y qué técnica Doppler se emplea (color, energía...).



## 5.3 Discusión de la comparación entre casos patológicos y la población normal

### 5.3.1 Discusión de la comparación entre casos con patología CMT1A y la población normal

#### 5.3.1.1 Comparación entre casos con patología CMT1A y la población normal: ASN

Los resultados obtenidos muestran un marcado aumento del ASN, tanto en raíces cervicales como en los nervios periféricos de las extremidades, de los individuos diagnosticados de CMT1A en comparación con la cohorte de control, y se ha demostrado una diferencia estadísticamente significativa entre las medias de las ASN de un grupo frente al otro, aplicando la variante de la prueba t-Student para grupos con varianzas dispares.

Este aumento de las raíces y nervios periféricos fue generalizado, cumpliéndose para todos los segmentos estudiados. Se describe una diferencia media entre el ASN de los pacientes con CMT1A y los individuos de la cohorte de referencia, que varía entre 6,1 mm<sup>2</sup> en el NR en el brazo y 27,5mm<sup>2</sup> en el CPI (exceptuando el nervio sural, que presenta una diferencia media de 2,0 mm<sup>2</sup>). Estas diferencias suponen incrementos de entre el 80% para la raíz C5 hasta el 178% para el NM en el brazo. Los que presentan mayores incrementos son los nervios mediano y cubital tanto en el brazo como en el antebrazo, y el NR en el brazo, todos con incrementos mayores del 130%. Después, los nervios en las extremidades inferiores con excepción del sural, que presentaron incrementos de entre el 120 y 116%. Las raíces cervicales muestran unos incrementos de entre el 80 y 117%. Por último, el NR en la fosa cubital que presenta un incremento del 108% y el sural, en el que el incremento fue sólo del 68%. Respecto a los valores medios de ASN, en los pacientes con CMT1A se cumple que las ASN de los segmentos proximales (brazo y hueso poplíteo) son mayores que las de los distales (antebrazo y tobillo) en el NM, NC y CPI-NT. El NR, al igual que sucede en el grupo de control, es mayor en la medida de la fosa cubital que en el brazo.

Este aumento significativo y universal de las ASN de pacientes con CMT1A es un resultado que concuerda con lo descrito en estudios previos (10, 14, 16, 33, 64, 144, 145, 149, 315), y además encaja con la reducción uniforme en la velocidad de

conducción que se objetiva en estos pacientes. También en la población pediátrica se ha descrito un aumento generalizado del tamaño de los nervios periféricos en las neuropatías desmielinizantes hereditarias como el CMT1 (33, 61). Pero parece importante recalcar que estos incrementos estarían dentro de los límites de la normalidad del ASN en adultos, lo cual refuerza la importancia de disponer de valores de referencia acordes a la edad (61). En la muestra de casos representativos de CMT analizada, sólo incluye 2 individuos de entre 0 a 10 años y 3 de entre 10 a 20 años, por lo que no se puede obtener conclusiones del comportamiento de la población pediátrica con CMT1A.

En un estudio pediátrico que midió las ASN de distintos nervios periféricos en las extremidades superiores e inferiores (no incluyó las raíces cervicales), se describieron aumentos desde 5.4 mm<sup>2</sup> (nervio mediano en la muñeca) hasta 11.3 mm<sup>2</sup> (nervio tibial en el tobillo), excluyendo también el nervio sural que presentó incrementos menores, lo que correspondía a aumentos relativos del 190 al 350% en los participantes con CMT1A en comparación con los controles (33). Otros estudios describen aumentos de 3 a 3,5 veces en el índice de tamaño nervioso (el ASN del nervio indexado a la altura) de los nervios mediano y cubital en niños y adultos con CMT1A comparado con controles (16, 144). Grimm et al. establecen el límite superior de la normalidad para el ASN de la población pediátrica y adolescente que estudian, en el percentil 90 de los valores de referencia, describiéndolo como una solución de compromiso entre la sensibilidad y especificidad (61). Así, comprueban que niños con patología hereditaria desmielinizante del SNP, por ejemplo, CMT-1, tienen un aumento de los valores de las ASN, tanto de las raíces cervicales (estudian C5 y C6), como de los nervios periféricos. De forma parcial describen un aumento para los tipos CMT-4 autosómico recesivo, y una ausencia de aumento de los valores de ASN en los pacientes con CMT-2 (forma axonal). Noto et al., que también estudiaron la raíz C5, el NM en el brazo y en el antebrazo, y el sural en la pierna en individuos de entre 10 y 80 años, dieron un valor añadido demostrando que además de la correlación entre el ASN y los parámetros electrofisiológicos en pacientes con CMT1A, también existe una correlación entre el ASN y los parámetros clínicos (escala CMTNS) (14).

Se ha descrito un incremento relativo menor en los nervios distales, sugiriéndose que esto puede reflejar una mayor pérdida axonal según más distal es el segmento nervioso (16). Incluso un estudio en adultos encontró una ausencia de aumento del ASN del nervio sural (en pacientes que sí presentaban un llamativo aumento del ASN del nervio cubital), tal vez reflejando esa posible pérdida axonal distal (145). Los resultados obtenidos en este trabajo podrían encajar con esta hipótesis, ya que el sural es el nervio con menor incremento del ASN en la muestra patológica (68%), y si se comparan los incrementos de aquellos nervios periféricos que han sido medidos en dos segmentos, son mayores en los segmentos proximales que en los distales: Para el NM, en el brazo el incremento es del 178% y en el antebrazo del 153%, para el NC en el brazo del 168% frente al 135% en el antebrazo, y en el NR del 130% en el brazo frente al 108% del antebrazo. Comparando el CPI frente al NT, el incremento porcentual no sigue esta tendencia, ya que es muy similar entre ambos (119% y 120% respectivamente).

No obstante, en otro estudio dirigido a la población pediátrica sí se refieren aumentos importantes en los segmentos distales del NT y sural. La razón para esta discrepancia entre adultos y población pediátrica no está clara, aunque los autores han hipotetizado que podrían reflejar diferencias entre los distintos estadios evolutivos de la enfermedad (33). Como ya hemos dicho, el estudio no iba dirigido a la población pediátrica con CMT1A, por lo que esto no puede ser corroborado por los resultados obtenidos.

Yiu et al. exponen que la tasa de crecimiento del ASN con la edad es significativamente mayor en los pacientes pediátricos diagnosticados de CMT1A frente a los controles, para todos los nervios explorados excepto el sural (33). Esta observación podría reflejar un proceso continuo, activo e hipertrófico durante la infancia en el CMT1A, presente desde (al menos) los primeros 1 a 2 años de vida, y se hipotetiza que el aumento desproporcionado en el tamaño del nervio ocurre principalmente durante la infancia, acompañando la reducción progresiva de la acumulación axonal en CMT1A en comparación con los controles sanos durante la infancia (33). A esto le sigue la pérdida axonal en la edad adulta posterior, a una tasa similar a la del envejecimiento normal (316-318).

Como conclusión, los resultados obtenidos reflejan lo descrito previamente: En el CMT1A existe un aumento significativo y universal del ASN de raíces cervicales nerviosas y nervios periféricos, siendo algo mayor en los segmentos proximales, y en los nervios mediano y cubital. En la población pediátrica también está descrito en la literatura este aumento de las ASN sin clara predominancia proximal. Es importante contar con valores de referencia de las ASN estratificados por edad, ya que los valores patológicamente altos del ASN en la infancia estarían dentro de límites normales para los valores de referencia en la edad adulta.

#### 5.3.1.2 Comparación entre casos con patología CMT1A y la población normal: DMF

En un segundo análisis, se describe un marcado aumento del DMF de los nervios periféricos en las extremidades de los individuos diagnosticados de CMT1A en comparación con la cohorte control, y se demuestra una diferencia estadísticamente significativa entre las medias de los DMF de un grupo frente al otro, aplicando la variante de la prueba t-Student para grupos con varianzas dispares. Para este estudio sólo contamos con 13 valores de DMF para cada segmento nervioso de la muestra de pacientes con diagnóstico de CMT. No obstante, los altos valores de significación que se obtienen aún con esta muestra tan pequeña, indican con más probabilidad que las diferencias existen. Conviene aclarar que los altos valores de diferencia encontrados son para esta muestra, y que podría fluctuar de acuerdo con el intervalo de confianza, que es bastante amplio debido a que la muestra es pequeña.

Este aumento en el diámetro fascicular nervioso fue generalizado, cumpliéndose para todos los nervios periféricos en las extremidades estudiados. Se describe una diferencia media entre el DMF de los pacientes con CMT1A y los individuos de la cohorte de referencia utilizada que varía entre 1,8 mm en el NC en el brazo y 0,5mm en el NR en la fosa cubital (exceptuando el nervio sural, para el cual no se disponen de medidas del DMF). Estas diferencias suponen incrementos de entre el 148% en el NC en el brazo y el 56%% para el NR en la fosa cubital. En general, los mayores incrementos los describimos para el NC tanto en el brazo (148%) como en el antebrazo (115%) y para el CPE (128%), y los menores para el NR tanto en el brazo (76%) como en el antebrazo (56%).

El aumento del ASN en estos pacientes es debido a un aumento uniforme o no uniforme del diámetro de los fascículos. Además de las medidas cuantitativas de los fascículos expresadas por el DMF, se ha recogido como valoración cualitativa el hecho de que el aumento del tamaño fascicular impresionó de no uniforme: en 4 pacientes de la muestra se describió que en un mismo nervio coexistían fascículos de tamaños muy variables. En dos de esos pacientes esta apreciación fue generalizada. En uno se describe específicamente para el NM, y en otro se especificó que proximalmente existía esta heterogeneidad, pero que distalmente el aumento del tamaño fascicular era más homogéneo.

Como ya se ha dicho previamente, los estudios cuantitativos sobre los fascículos nerviosos, tanto en individuos sanos como en las diferentes patologías del SNP, son menos abundantes en la bibliografía previa que los que se refieren al ASN. Grimm et al. describieron las áreas de los fascículos nerviosos mayores del NM y NC en el brazo, y del nervio CPE en la fosa poplítea utilizando una sonda de 14MHz, en controles sanos, pacientes con CMT1A y con NMM (64). Además, contaron el número de fascículos visibles. En los pacientes con CMT1A describen tanto un aumento del número de fascículos respecto a los controles, sobre todo en los nervios mediano y cubital (apreciación que dicen podría estar influenciada por la infraestimación de fascículos de pequeño tamaño en los controles), y también un aumento significativo del área media de estos fascículos en las 3 localizaciones estudiadas (8,9mm<sup>2</sup> en el NM; 6,3mm<sup>2</sup> en el NC; y 6,8mm<sup>2</sup> en el CPE). Además, refieren que el incremento del área fascicular sucedía en la mayoría de los fascículos de cada nervio estudiado, sugiriendo una afectación fascicular difusa.

Las áreas estimadas a partir de los DMF medidos en la muestra de pacientes con CMT1A serían de 6mm<sup>2</sup> para el NM, 7,5mm<sup>2</sup> en el NC y 6,9 mm<sup>2</sup> para el CPE, lo cual están en el mismo orden de magnitud que las referidas por Grimm et al (64).

Respecto a pacientes con CMT1A en la edad pediátrica, también se han descrito fascículos nerviosos aumentados de tamaño en algunos de los pacientes, utilizando una sonda de 7-13 MHz (no especifican más, ya que el parámetro cuantitativo eran las ASN, la valoración fascicular fue cualitativa) (33). En otro estudio anterior a los tests genéticos, describieron aumentos del área transversa fascicular total de 1,5 a 2,5 veces

en niños de 2,5 años (319). En los estudios histológicos con microscopio electrónico, se han descrito un marcado aumento en el colágeno endoneural, lo que probablemente explica la mayor parte del notable aumento en el tamaño del nervio en los primeros años de vida. Es probable que el aumento continuo del nervio durante la infancia en pacientes con CMT1A refleje un volumen creciente tanto de la matriz extracelular endoneural como de las formaciones de bulbo de cebolla. Sin embargo, es difícil saber qué proceso predomina (33). Robaglia-Schlupp et al. describió que la sobreexpresión del gen PMP22 mejora la síntesis de colágeno por fibroblastos, y señaló la posibilidad de que otras estructuras, independientemente de las células de Schwann, sean responsables del aumento del volumen nervioso en pacientes con CMT1A (320).

El análisis del comportamiento de los fascículos nerviosos en los distintos tipos de PNs podría mostrar patrones de alteraciones distintos, pudiendo ser de ayuda, por lo tanto, en el diagnóstico de los diferentes subtipos.

#### **5.3.1.3 Comparación entre casos con patología CMT1A y la población normal: Otros parámetros ecográficos**

Todos los pacientes presentaron los fascículos homogéneamente hipoeoicos.

En un paciente se describió una mala delimitación fascicular en el NC y CPE. Esto, aunque se trata de un único caso y es difícil de interpretar estadísticamente, representa una proporción mayor que la descrita en la cohorte de individuos normales, en la que no se describió ningún caso de mala definición fascicular.

Los tres patrones fasciculares descritos en este trabajo están presentes en la muestra de casos patológicos con CMT1A en unas proporciones similares a las del grupo control, sin poder encontrar diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.

Únicamente se describen casos en los que existe una mala definición del margen en raíces cervicales (al igual que sucede en el grupo control), sin que se encuentren diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos respecto a esta característica ecográfica.

Respecto a la presencia de señal Doppler intraneural, en el caso de los nervios NM en brazo y antebrazo, NC en el brazo y CPE existe evidencia estadísticamente

significativa de que la presencia de señal vascular tiene una distribución diferente, siendo mayor en el grupo CMT1A y el grupo normal de control.

Como conclusión, acorde a los resultados obtenidos existen diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes con CMT1A y los individuos sanos respecto a la presencia de señal vascular en el NM, NC y CPE. Además, hay un único caso con CMT1A en el que los fascículos no estaban bien definidos. Por lo tanto, demostramos que incluir estos parámetros ecográficos, recogidos exhaustivamente en este trabajo y de los que escasean las referencias en la literatura previa, puede ser útil para el diagnóstico de las distintas PNs.

### 5.3.2 Discusión de la comparación entre casos con patología SGB y la población normal

#### 5.3.2.1 Comparación entre casos con patología SGB y la población normal: ASN

Los resultados obtenidos demuestran que existen diferencias estadísticamente significativas entre el valor medio del ASN de C6, C7, NM en el brazo, NC y NR en el antebrazo, NT y CPE de los casos con SGB y los de la cohorte de control. Entre ellas, las diferencias más acusadas son las que corresponden a las raíces cervicales: 7,3mm<sup>2</sup> para C7, y 3,9mm<sup>2</sup> para C6, que representan incrementos del 57% y 33% respectivamente. El CPE presenta un incremento de 3,5 mm<sup>2</sup> en los pacientes con SGB, lo cual representa un incremento del 43%. El NT tiene un incremento del 27%, el NR en la fosa cubital del 23%, el NM en el brazo del 20% y el NC en el antebrazo del 12%. Respecto a los valores medios de ASN, para los pacientes con SGB se mantiene la proporción de que son mayores las de los segmentos proximales (brazo) que las de los distales (antebrazo) en el NM y NC, y al contrario para el NR.

Estos resultados pueden enmarcarse en lo descrito en la bibliografía previa. El SGB presenta una distribución de la afectación del SNP de predominio proximal, afectándose sobre todo las raíces cervicales y en menor medida los nervios periféricos en segmentos proximales de las extremidades. El grado de aumento del ASN en el SGB no es tan pronunciado o frecuente como en el CMT1A o CIDP (296). Un estudio describió un leve aumento del ASN de los nervios medianos o cubitales en 11 de 21 pacientes con SGB (174). Gallardo et al. describieron un aumento de los nervios en 5 de 6 pacientes

con SGB dentro de los primeros 10 días tras el inicio de los síntomas, pero solo en el 8,8% de los segmentos nerviosos explorados, y más frecuentemente afectando a las raíces cervicales y al nervio mediano proximal. Además, reportan que los nervios con ASN aumentados tenían frecuentemente los parámetros de conducción nerviosa normales (15). Por lo tanto, el aumento de tamaño de los nervios periféricos en el SGB está descrito más comúnmente en nervios proximales o raíces nerviosas espinales, pero también se ha descrito en los nervios principales del brazo y de forma más aislada en la pierna, el nervio vago y el nervio sural (5, 16, 144, 197, 198, 203). Sin embargo, en los resultados obtenidos, tras las raíces, los nervios en las extremidades inferiores son los que presentan diferencias significativas más acusadas, salvo el CPI para el que no se demostraron diferencias estadísticamente significativas.

La bibliografía sobre los tipos de SGB y patrones de afectación en los mismos es controvertida. Mori et al. han descrito diferencias entre las formas de SGB de predominio desmielinizante, en las que predomina el aumento del ASN en las raíces cervicales y nervios periféricos de los brazos proximales, y las formas axonales en las que el aumento del ASN predomina en los antebrazos (198). El aumento del nervio vago se ha descrito predominantemente en pacientes con disregulación autonómica (5).

Como ya se especificó en la sección de Material y Métodos, este estudio sólo ha incluido los datos de la exploración ecográfica para el diagnóstico en pacientes con SGB, es decir, en los 10 primeros días desde el inicio de los síntomas. El aumento de tamaño de los nervios puede estar presente desde fases tempranas de la enfermedad, pero también puede no ser generalizado o fácilmente detectado. Se ha descrito que está presente desde 1 a 3 días después del inicio de los síntomas (5) e incluso antes de que se detecten alteraciones en los estudios de neuroconducción (174).

Otros grupos que han realizado estudios longitudinales para valorar la evolución de los nervios afectados a lo largo de la evolución de la enfermedad, describen que el aumento de volumen de los nervios en el SGB puede persistir después de la fase aguda y después de la resolución de los síntomas (16, 204, 205), aunque los nervios pueden volverse ligeramente más pequeños con el tiempo (203). Grimm et al. describieron que en un control realizado a los 6 meses del diagnóstico de SGB, en 21 pacientes el ASN se redujo en las raíces nerviosas cervicales y en el nervio vago, pero no en los nervios de



las extremidades (205). De manera similar, Razali y sus colegas demostraron solo reducciones leves, en su mayoría no significativas, en el ASN en los brazos y piernas de 17 pacientes con SGB examinados por ecografía repetidamente durante 12 semanas desde el inicio de los síntomas (197).

Como conclusión de este apartado, el SGB condiciona un aumento significativo de algunos de las raíces y nervios periféricos explorados, sobre todo raíces cervicales C6 y C7, siendo los siguientes por orden de incremento el CPE, NT y NR en la fosa cubital y NM en el brazo (los resultados en este trabajo no son del todo concordantes con la bibliografía previa, que resaltan el aumento del ASN en raíces y segmentos proximales de los brazos especialmente). En comparación con resultados en pacientes con CMT1A, este incremento es menor y no universal. Resaltar que la muestra de pacientes con SGB estudiado en este trabajo incluyó las 3 variantes principales del síndrome: 15 individuos de tipo desmielinizante, 12 de tipo axonal y 1 de SMF (dado el pequeño tamaño muestral, no se ha tratado de establecer diferencias entre ellas).

#### **5.3.2.2 Comparación entre casos con patología SGB y la población normal: DMF**

De los resultados de este trabajo se deriva que no existen diferencias estadísticamente significativas para el DMF entre pacientes con SGB e individuos sanos. Únicamente el NR en el brazo presentó DMF un 21% mayores que los correspondientes en individuos sanos, con diferencias significativas.

En la literatura previa, existe un caso descrito de un niño con SGB al que se le realizó una ecografía a los dos meses del inicio de los síntomas, por lo tanto, en fase subaguda (recordar que las observaciones fueron realizadas en el momento agudo, en los 10 primeros días del diagnóstico). Los autores describieron un aumento del tamaño fascicular, sin aumento de los ASN, en los nervios cubital y radial en el brazo, y tibial y CPE en la fosa. En controles posteriores, refieren que esta anomalía fue la primera en recuperarse (203).

Dado que se ha dispuesto sólo de los valores de DMF de la mitad del grupo de casos de SGB de este trabajo, es decir, de 14 pacientes, y que no existen apenas referencias en la literatura previa, se considera que son necesarios más estudios para

precisar la frecuencia con la que ocurre un aumento del tamaño fascicular en los pacientes con SGB.

#### **5.3.2.3 Comparación entre casos con patología SGB y la población normal: Borrosidad del margen neural**

Por otra parte, se ha valorado la borrosidad del margen en todos los pacientes con SGB. La presencia de márgenes borrosos es del 53,85% en C5, 80,77% en C6 y 73,08% en C7 (frente a lo que describimos en la muestra de individuos sanos: 5,33% en C5, 13,33 % en C6 y 30,67% en C7). Se demuestra que presentar unos márgenes borrosos en las raíces cervicales es significativamente más frecuente en pacientes con SGB que en pacientes control.

La disminución en la definición del halo hiperecogénico periférico que representa el epineuro de las raíces cervicales se ha descrito como un signo ecográfico en el SGB (15) y en la CIDP (11), representando inflamación epi-perineural: en estudios histológicos se han demostrado infiltrados inflamatorios en el epineuro de pacientes con SGB (15, 213). principalmente donde la barrera hemato-endoneural es menos eficiente (raíces raquídeas, nervios espinales). Además, el grupo de Berciano et al. ha propuesto que los nervios espinales constituyen un punto crítico, ya que es donde se pasa de la cubierta formada por duramadre-aracnoides, más laxa, a la del epineuro-perineuro, más rígida y con menos compliancia (192). Por lo tanto, acorde a esta hipótesis, el edema inflamatorio conllevaría una elevación de la presión endoneural, que si es crítica conduciría a un fallo de la conducción nerviosa, y eventualmente a la degeneración walleriana.

No obstante, acorde a los resultados de este trabajo y a los de otras publicaciones previas (15, 62), habría que ser precavido y no utilizarlo como un signo ineludiblemente patológico. Como se demuestra en la serie de individuos sanos utilizada, y en estudios previos (15, 62), este signo puede estar presente en individuos sin patologías específicas del SNP, sobre todo en edades avanzadas.

En cuanto al margen de los nervios periféricos en las extremidades, se ha descrito como borroso en un total de 11 segmentos nerviosos explorados, todos ellos en las extremidades superiores, y en un total de 4 pacientes. Este hallazgo llama la atención, ya que no fue descrito en los nervios periféricos en las extremidades de los individuos

sanos ni de los pacientes con CMT1A. No existen referencias bibliográficas previas que aludan a este hecho, pero creemos podría tener una fisiopatología similar a lo que sucede en las raíces, y representar cierta inflamación epineural.

#### 5.3.2.4 Comparación entre casos con patología SGB y la población normal: Otros parámetros

Se describió una homogeneidad fascicular normal en los individuos de la muestra con SGB, salvo en 3 pacientes: En uno se describió un aumento de la ecogenicidad fascicular de forma general, y en los otros dos se describieron unos márgenes fasciculares mal definidos, en el NC y NM proximales de uno, y en los nervios del antebrazo derecho en otro. La borrosidad de los márgenes fasciculares ha sido reportado previamente, sobre todo en estudios de CIDP (11, 71, 321, 322), patología que comparte una etiopatogenia inflamatoria autoinmune con el SGB. Respecto al SGB, el estudio previamente citado que describe la evolución de un niño con SGB, también refirió, en la exploración realizada a los dos meses, una pérdida focal o difusa de la estructura fascicular normal asociado a una hipoecogenicidad y aumento del ASN, en muchos de los segmentos nerviosos estudiados (NM en brazo, NR en brazo y antebrazo, nervio interóseo posterior, ciático común, CPI y CPE en la fosa poplítea). En sucesivos controles ecográficos mejoraron estos hallazgos anómalos, paralelamente con la evolución clínica, y anticipadamente a la normalización neurofisiológica (203).

El patrón fascicular mono, oligo y multifascicular presenta unas proporciones similares a las de la cohorte de individuos sanos de este trabajo, sin que puedan encontrarse diferencias estadísticamente significativas para ningún segmento nervioso explorado.

En el estudio Doppler de nuestra muestra de casos de SGB, no se describe ningún paciente con variante vascular. Se describe presencia de señal Doppler en una proporción que no presenta diferencias estadísticamente significativas respecto a la muestra de control, salvo para el CPE, el cual presenta una positividad de señal Doppler del 7,7% entre los pacientes con SGB y del 9,4% en los individuos sanos (y un 14% de variantes), lo que representa una diferencia significativa. Para explicar esto, se hipotetiza que, dado que los casos patológicos se recogieron antes del inicio de este trabajo de tesis doctoral, tal vez el criterio de presencia de señal Doppler vs variante

anatómica vascular no estuviera sistematizado, y puede ser que en algunos pacientes no se recogiera como tal la presencia de variante.

## 5.4 Discusión de las herramientas de diagnóstico en base a los parámetros obtenidos en el mapa neural

En el *capítulo 4 Resultados* se ha desarrollado una herramienta diagnóstica para las dos patologías incluidas en este trabajo, CMT1A y SGB, a partir de los múltiples parámetros ecográficos recogidos en la técnica de exploración del SNP que se ha denominado “mapa neural”, con la que se disponen de los valores de ASN, DMF, presencia o no de márgenes borrosos... así como los datos demográficos y somáticos registrados de todos los participantes.

En primer lugar, se ha ponderado cuál de todos estos parámetros aportaba más información para el diagnóstico de cada una de las dos patologías, para introducirlos como “variables predictoras”. En el CMT1A las elegidas han sido el ASN del NT, de C6 y la edad. En el SGB, el ASN de C7 y el estado de los márgenes de C5 y C6.

Por lo tanto, en el CMT1A se observa que la mayor rentabilidad diagnóstica se obtiene de estudiar una raíz nerviosa cervical y un nervio periférico en las extremidades, y conocer la edad del paciente, lo cual concuerda con el conocimiento que se tiene de la enfermedad, que presenta una afectación universal en el SNP (9, 14, 19, 144, 145). También enfatiza el hecho de que los valores de ASN tienen valía si se interpretan dentro de unos rangos de edad determinados. El ASN del NT es el que ha sido elegido como “variable predictora” representante de los nervios periféricos en las extremidades ya que, aunque no es el que presenta una mayor diferencia entre las medias de los individuos sanos y patológicos (el NM o NC muestran incrementos mayores del ASN en los casos de CMT1A), es con el que el modelo de regresión logística mejor explica la distribución de valores en la muestra. En los diagramas de dispersión de datos ASN-edad mostrados en el Anexo 4 III, se demuestra que para los datos normales vs patológicos, el solapamiento es menor en el caso del NT.

En cambio, la mayor rentabilidad diagnóstica para el SGB se obtiene a partir de datos de las raíces nerviosas cervicales en exclusiva, que de nuevo refleja la fisiopatología propuesta para esta enfermedad, con predilección por los segmentos más proximales del SNP, en especial las raíces nerviosas cervicales (15). Además, es interesante resaltar que para el parámetro cuantitativo ASN es particularmente representativo el de C7, pero para la valoración de los márgenes, la cualificación de las

sucesivas alternativas de selección de variables que se probaron con el SPSS propuso los de C5 y C6. Esto probablemente se puede justificar por los hallazgos en la cohorte de individuos sanos, en los que C7 presenta márgenes borrosos en un porcentaje no despreciable (22%), mientras que para C5 y C6 el porcentaje era mucho menor, y probablemente contraste más con los presentes en pacientes con SGB. En el caso del SGB, la edad no aporta tanto como variable predictora como lo hace en el CMT1A, probablemente porque la muestra con la que se entrenó la herramienta ya estaba estratificada por edad, contando sólo con los mayores de 19 años (no se disponen de casos de SGB menores de esa edad, y se limitó el rango de edad del grupo de control).

Con esta herramienta el objetivo es reducir los tiempos y aumentar la eficiencia de la realización de una ecografía del SNP. El método denominado mapa neural supone una exploración completa y exhaustiva de todos los nervios accesibles ecográficamente, que dura unos 40 minutos aproximadamente, y que algunos individuos no toleran por completo debido a la incomodidad que puede suponer permanecer ese tiempo en la camilla o en la posición requerida para la exploración. Esta incapacidad se puede acentuar en los pacientes con patologías específicas. Con el planteamiento que se propone, para diagnosticar un paciente de CMT 1A con una sensibilidad del 86% y una especificidad del 99% sólo se tendría que explorar el ASN de C6 y de NT, y recoger la edad, lo cual reduciría la exploración probablemente a menos de 10 minutos. Lo mismo sucede para el SGB, explorando únicamente las raíces se obtendría una sensibilidad de 82% y una especificidad de 84%.

Es importante destacar que esta herramienta se ha desarrollado en base a las dos patologías incluidas en este trabajo, sin tener en cuenta el hecho de que otras patologías puedan tener un comportamiento similar en el SNP y que, por lo tanto, no serían distinguibles al explorar las escasas localizaciones propuestas. Por ejemplo, tal vez la herramienta propuesta daría unos resultados similares en las patologías CIDP y SGB, ya que en ambas existe un aumento moderado de segmentos proximales, sobre todo raíces, y está descrito una borrosidad de los márgenes. La herramienta funciona al trabajar dentro de una sospecha clínica dada, es decir, responde con unas probabilidades determinadas a la pregunta dicotómica: ¿Padece este paciente CMT1A/SGB?

En la bibliografía no hemos encontrado artículos que estudien de forma exhaustiva la rentabilidad de cada uno de los parámetros ecográficos que se pueden obtener en una exploración del SNP, o que desarrollen una herramienta diagnóstica. Algunos autores han establecido los límites superiores de la normalidad en el percentil 90 para cada segmento nervioso explorado, describiéndola como una solución comprometida entre la sensibilidad y especificidad (61). También existen estudios que han buscado establecer umbrales de normalidad para las ASN, que si se superan establecerían un diagnóstico con una determinada sensibilidad y especificidad. De esto existen ejemplos sobre todo para los síndromes por atrapamiento (111, 323).

En cualquier caso, si se utilizan datos fijos como umbrales en el diagnóstico, habría que tener en cuenta los resultados derivados de este trabajo y establecerlos acorde a la edad, altura, IMC, etc. de los pacientes.

## 5.5 Limitaciones

### *Por el diseño de la muestra*

- *Falta de representatividad de la población.* La selección de la muestra no ha sido aleatoria, sino por lotes de edades y géneros. Se ha hecho así, porque para poder demostrar ciertas hipótesis se necesitaba una muestra con una distribución de edades y de género uniformes que permitiera ser segmentada, y que los diferentes subgrupos estuviesen suficientemente poblados. En contrapartida, la muestra de control elegida no representa fielmente a la población objetivo por dos razones: la pirámide poblacional de la muestra de control y de la población de Cantabria son marcadamente diferentes y porque el criterio de selección se ha basado en la accesibilidad al voluntario y no en la representación social de los grupos de la población. Por ello la inferencia de resultados desde la muestra de control a la población es cuestionable.
- *Falta de representatividad de la normalidad.* La normalidad es un concepto abierto y difícil de definir. Como la muestra tenía que ser pequeña, la normalidad se ha introducido en la muestra excluyendo personas con algunas de las patologías más frecuentes que se sabe que influyen en la morfología nerviosa.

### *Por el tamaño de la muestra*

Este ha sido un trabajo académico con una limitación de recursos y tiempo. Su viabilidad estaba condicionada a un tamaño de muestra de unos 100 casos. Sin embargo, esto ha limitado su posible utilidad médica y clínica. Su tamaño fue justificado para que pudiera inferir los principales valores poblacionales con errores razonables. Este objetivo ha sido cubierto, pero para dar soporte a otros objetivos que al final son más específicos y de interés, el tamaño muestral ha resultado insuficiente:

- *Tamaños de grupos parciales insuficientes:* Existen usos del mapa neural que requieren segmentar el grupo de control en subgrupos que deben ser comparados entre ellos. El tamaño de estos subgrupos ha resultado insuficiente. Por ejemplo, se pensó comparar características de la edad adulta con características de la edad geriátrica. El tamaño reducido del subgrupo que



resultaba para estas edades, y la dispersión de valores que le es propia, han hecho que los resultados no sean estadísticamente significativos.

- *Regresiones múltiples no significativas:* Una de las principales fortalezas del mapa neural es el gran número parámetros neurológicos y somáticos que ofrece para cada persona de la muestra. Esto permite detectar numerosas interferencias e incrementar los puntos de vista de los fenómenos o patología bajo análisis. Sin embargo, el tamaño muestral sólo permite correlaciones con una o dos variables independientes. Casos de mayor multidimensionalidad dan como resultado no significación estadística.
- *Insuficiencia para contener casos infrecuentes:* Hay características somáticas, funcionales o morfológicas que son poco frecuentes. Para ellas el tamaño muestra es insuficiente. Por ejemplo, sólo hay 6 zurdos en la muestra y ciertas modificaciones morfológicas consideradas de interés aparecen en un número insuficiente para inferir su frecuencia en la población general.

#### *Por la técnica y métodos empleados*

- Todas las exploraciones fueron realizadas por la misma radióloga (EG), lo cual aporta un alto grado de homogeneidad interna, pero puede dar problemas a la hora de externalizar los resultados obtenidos.
- Nuestro método de medición del ASN incluye el borde hiperecoico que probablemente representa el epineuro, lo cual es diferente del método de la mayoría de los estudios anteriores de ecografía de nervios, en los que la medida se hizo por el interior del margen, sin incluirlo. Por lo tanto, la medida cuantitativa del ASN en este trabajo debe compararse con otros estudios de ecografía del SNP teniendo en cuenta este aspecto.

#### *En el tratamiento estadístico*

- Otra posible limitación del estudio puede ser la interpretación de los resultados significativos cuando se ha efectuado múltiples comparaciones. Esta consideración afecta, principalmente, a los resultados que se muestran en las *tablas 4.17, 4.18, 4.27, 4.28 y 4.29*. En algunas de estas tablas se han realizado las comparaciones entre dos grupos que implicaban 50 localizaciones

anatómicas. En esta situación la probabilidad de encontrar un resultado estadísticamente significativo, si todas las hipótesis nulas fueran ciertas, sería  $1 - (1 - \alpha)^n$ , siendo  $\alpha$  el nivel de significación aceptado (0,05) y  $n$  el número de comparaciones realizadas, es decir  $1 - (1 - 0,05)^{50}$ , que da como resultado una probabilidad de 0,92 de obtener un resultado significativo por azar. No hay acuerdo en si se debe emplear algún tipo de corrección estadística para disminuir esta probabilidad de cometer error tipo  $\alpha$ , mientras algunos autores opinan que no es necesario ningún ajuste (324, 325), otros creen que se debe de hacer (326, 327). Algunos de los procedimientos propuestos son el de Bonferroni y el de Holm (327). En este trabajo no se han realizado ninguna corrección, por lo tanto, deben de interpretarse las diferencias encontradas desde el punto de vista exploratorio.

- En la comparación estadística entre el grupo de control y los subgrupos patológicos, estos no iban emparejados por sexo, edad ni parámetros somáticos.

#### *En la interpretación de los resultados*

- En la sección de desarrollo de una técnica diagnóstica, la sensibilidad y especificidad obtenidas para el diagnóstico de las patologías estudiadas, CMT1A y SGB, no tiene en cuenta el hecho de que otras patologías pueden tener un comportamiento similar, y que por tanto no serían distinguibles al explorar las escasas localizaciones propuestas. La herramienta funciona al trabajar dentro de una sospecha clínica dada.

## 6 CONCLUSIONES

- ❖ Se han obtenido y caracterizado estadísticamente los valores de referencia para la población sana de Cantabria de todos los parámetros ecográficos asequibles mediante ecografía de alta resolución del SNP: ASN, DMF, patrón fascicular, homogeneidad, definición del margen y presencia de señal vascular. El análisis estadístico se ha realizado sobre una muestra de 100 personas sanas que han sido seleccionadas con una distribución por edades en el rango de 2 a 80 años.

- Las ASN de las raíces cervicales nerviosas y de los nervios periféricos en las extremidades siguen una distribución normal, salvo en el NC en el brazo, el NT en el tobillo y el nervio sural. En cuanto a los DMF, sólo algunas de las distribuciones pueden ser consideradas normales: la del NR en el brazo, NM y NR en el antebrazo, y CPI.

- De entre las raíces nerviosas cervicales, C5 es la que presenta un valor de ASN menor, siendo un 30% menor que ASN C6, un 35% menor que ASN C7 y un 28% menor que C8. La raíz nerviosa cervical C7 es la que tiene un ASN mayor.

En los nervios de las extremidades superiores, el ASN del NC es menor que el NM (un 16% menor a nivel del brazo, y un 18% menor en el antebrazo). En las extremidades inferiores, el nervio CPE es un 66% menor que el CPI en el hueso poplíteo.

- ❖ Se ha realizado un análisis de correlación entre el área seccional nerviosa y la edad en la población sana, llegándose a las siguientes conclusiones.

- Todas las raíces cervicales y los nervios periféricos de las extremidades estudiados en este trabajo presentan un crecimiento positivo de sus ASN con la edad, que es estadísticamente significativo. El tanto por ciento de la variabilidad del ASN que se justifica estadísticamente por la variación de la edad se encuentra en el rango entre el 20% y el 40% para todos los segmentos nerviosos explorados, salvo en el ASN del nervio sural, para el que es del 9,6%.

- Se ha realizado un análisis de la correlación del área seccional de las raíces nerviosas cervicales y de los nervios en las extremidades explorados por rango de edades. En la edad de crecimiento (0-19 años) la tasa de crecimiento del ASN con la edad es unas 5 veces superior a la del rango de edad madura (mayores de 20 años). Así mismo es superior el ajuste lineal, que tiene un valor medio del 36% en el rango de crecimiento, mientras que en el rango de madurez es sólo del 14%, llegando en los casos de los nervios NR en el brazo, NM en el antebrazo y sural a no ser significativo. La edad de transición entre el modelo lineal del rango de edad de crecimiento y del rango de madurez tiene un valor medio de 15,4

años -las raíces tienen una edad de transición más baja, con un valor medio de 12,0, mientras que los nervios periféricos tienen una edad media de 17,4 años.

- *Conocer las correlaciones entre la edad y el ASN es especialmente importante cuando se examinan pacientes en los extremos de la vida: la mayoría de las patologías del SNP condicionan aumentos del ASN, que habrá que definir acorde a unos valores de referencia por edad.*
- ❖ Se ha realizado un análisis de correlación entre el área seccional nerviosa y los parámetros índice de masa corporal, altura y género en la población sana, y se han llegado a las siguientes conclusiones.
  - En la edad de crecimiento, el ASN tiene una correlación significativa con el índice de masa corporal y con la altura, además de con la edad ya indicada. Como las tres magnitudes -edad, índice de masa corporal y altura- están fuertemente correlacionadas entre sí en estas edades, se ha realizado un análisis comparativo entre ellas. Se ha comprobado que en estas edades la altura es la que mejor explica la variación del área seccional, tanto para las raíces nerviosas cervicales como para los nervios periféricos en las extremidades
  - En la edad madura (mayores de 20 años) las raíces cervicales y los nervios periféricos en las extremidades tienen un comportamiento diferente: En las primeras, el parámetro dominante que mejor explica las variaciones del ASN es la edad. En los segundos, es el IMC.
    - *Es importante tener en cuenta la correlación ASN-parámetros somáticos, sobre todo en pacientes muy delgados u obesos, o, por ejemplo, en los estudios de PN diabética.*
  - De la comparación de los valores de área seccional según el género del individuo en el rango de edad de mayores de 20 años, sólo se ha obtenido una correlación estadísticamente significativa para el área seccional de los nervios mediano y cubital en brazo y antebrazo, del nervio radial a nivel del brazo y del nervio ciático poplíteo interno, en los que el área es entre un 10% y 24% mayor en los hombres que en las mujeres. Este resultado no es confiable, ya que en el área seccional de estos nervios existe una alta correlación entre el género y la altura, por lo que la dependencia del género puede ser solo un reflejo indirecto de la dependencia del área seccional con la altura.
- ❖ Se ha realizado una comparación del área seccional entre los segmentos proximal y distal de un mismo nervio en la población sana. De la comparación se ha llegado a las siguientes conclusiones:
  - Las áreas seccionales medias medidas en los segmentos proximales (brazo y ciático interno en el hueso poplíteo) de los nervios medio cubital y ciático interno

son mayores que las medidas en los segmentos distales (antebrazo y nervio tibial en el tobillo). La comparación se invierte en el caso del nervio radial, que presenta un área seccional mayor en el segmento distal (fosa cubital) que en el proximal (brazo), probablemente secundario a la técnica de medida (el segmento distal medido es inmediatamente anterior a la bifurcación del nervio).

- *Las ASN disminuyen de proximal a distal exceptuando los lugares típicos de atrapamiento o puntos de bifurcación nerviosa.*
- *Es importante definir con exactitud la localización anatómica donde se realizan las mediciones, de cara a que los estudios comparativos sean válidos.*

❖ Se han comparado el diámetro máximo fascicular entre nervios de extremidades superiores e inferiores en la población sana. De la comparación se concluye:

- No puede concluirse que el diámetro fascicular medio en los nervios de las extremidades superiores sean menores que los de las extremidades inferiores al comparar entre segmentos “equivalentes” (antebrazo vs pierna), ya que en la comparación del diámetro fascicular del nervio mediano en el antebrazo y del nervio tibial, la diferencia no es estadísticamente significativa.

❖ Se ha comparado el área seccional de los nervios y la lateralidad dominante (diestro/zurdo) en la población sana. De la comparación se han llegado a la siguiente conclusión:

- El ASN de las raíces y nervios del lado dominante (derecho en diestros e izquierdo en zurdos) no presenta diferencias significativas respecto a las correspondientes del lado no dominante, salvo en el NR en el brazo, y NM y NC en el antebrazo donde sí se demuestra que el ASN del lado dominante es mayor.
  - *Importante a la hora de considerar como control de patologías unilaterales, el lado sano contralateral de un mismo individuo, ya que hay segmentos nerviosos que presentan diferencias estadísticamente significativas.*

❖ Se ha analizado la homogeneidad y el patrón fascicular en la población sana.

- Todos los nervios periféricos muestran un patrón fascicular normal en los segmentos explorados en el mapa neural de esta tesis. Esto es, mostraron unos fascículos nerviosos homogéneamente hipoecoicos y con márgenes bien definidos y un tejido conectivo hiperecogénico homogéneo.
  - *Describir fascículos hiperecogénicos o mal definidos no es un hallazgo esperable en la población normal.*

- El patrón fascicular de las raíces nerviosas cervicales es típicamente monofascicular, siendo anecdótico las que presentan patrones oligofasciculares (bifasciculares) o multifasciculares. En cambio, el patrón fascicular predominante en los nervios de las extremidades es el multifascicular, salvo en el NR en el brazo, en el que los tres patrones (mono-, oligo- y multifascicular) están equitativamente presentes, y en el CPE, en el que el patrón predominante es el multifascicular, pero existe un porcentaje no despreciable de casos en los que muestra un patrón oligofascicular (y, en menor medida, monofascicular).
  - *Podremos utilizar el hallazgo de un patrón monofascicular (descrito en las mononeuropatías por atrapamiento) como un criterio patológico útil solamente en aquellos segmentos nerviosos que se visualicen como multifasciculares normalmente.*
- ❖ Se han analizado la definición de los márgenes de las raíces y nervios periféricos en la población sana. Del análisis se ha concluido:
  - Lo más frecuente en personas sanas es que los márgenes, tanto de las raíces cervicales como de los nervios periféricos en las extremidades, estén bien definidos. No obstante, cabe resaltar que, en las raíces cervicales, pueden encontrarse márgenes borrosos hasta en un 22% de los casos, sobre todo en C7. En cambio, en los nervios periféricos de las extremidades es excepcional describir márgenes borrosos en individuos sanos.
    - *Describir un margen borroso en las raíces nerviosas cervicales bajas no es un hallazgo patológico por sí mismo (sobre todo en edades avanzadas).*
- ❖ Se ha analizado la detección de señal vascular intraneural en individuos sanos. Del análisis se ha concluido:
  - En todos los nervios periféricos de las extremidades puede encontrarse señal vascular mediante Doppler energía. En los nervios de las extremidades superiores, la frecuencia de presencia de señal Doppler es inferior al 5%. En los nervios de las extremidades inferiores, la frecuencia supera el 10%. Y en el caso del nervio CPE, supera el 20%, y con una alta tasa de la categoría “variante anatómica” (13%).
    - *De cara a usar este parámetro ecográfico como criterio diagnóstico en los síndromes de atrapamiento, PN diabética o inflamatorias, deberían emplearse scores cuantitativos estableciendo previamente umbrales, siendo cauto a la hora de emplear de forma cualitativa la presencia de señal vascular como signo patológico, y también tener en cuenta en qué nervio y localización se realizan las observaciones.*

- ❖ Se ha comparado la población sana con la muestra de casos con CMT1A. De la comparación se ha llegado a las siguientes conclusiones:
  - Existe un aumento estadísticamente significativo en las ASN de todas las raíces nerviosas y nervios periféricos explorados en la población con CMT1A respecto a la muestra de individuos sanos. El incremento es alto, superando el 100% en la mayoría, y varía entre un 81% para la raíz C5 y un 178% para el nervio NM en el brazo (exceptuando el sural).
  - Existe un aumento estadísticamente significativo en los DMF de los segmentos nerviosos periféricos explorados en pacientes con CMT1A, respecto a la población normal.
  - Los pacientes con CMT1A presentaron fascículos homogéneamente hipoecoicos, al igual que sucede en la población sana. Sólo en 1 caso se describió una mala definición del margen fascicular en dos segmentos nerviosos.
  - No existe una diferencia estadísticamente significativa entre los individuos sanos y con CMT1A en cuanto a la proporción de los patrones fasciculares.
  - No existe una diferencia estadísticamente significativa entre los individuos sanos y con CMT1A en cuanto a la presencia de márgenes mal definidos.
  - En el caso de los nervios NM en brazo y antebrazo, NC en el brazo y CPE existe evidencia estadísticamente significativa de que la presencia de señal vascular tenga una distribución diferente, siendo más frecuente en el grupo CMT1A que en el grupo de control (en nuestra muestra, hasta un 23% de incremento para el CPE).
  
- ❖ Se ha comparado la muestra de casos con SGB con la población sana; de la comparación se ha llegado a las siguientes conclusiones:
  - En la comparación entre el ASN de pacientes con SGB e individuos sanos, existen diferencias significativas en la mitad de las raíces nerviosas cervicales y nervios periféricos explorados, siendo más acusada para las raíces C7 (57%) y C6 (33%), y el nervio CPE (43%). En los casos de C5, C8, NC y NR en el brazo, NM en el antebrazo, CPI y sural no se demuestran diferencias estadísticamente significativas.
  - La diferencia de la media de los DMF de los nervios periféricos en el grupo de pacientes con SGB y en el grupo normal es inapreciable y no tiene significación estadística. La única excepción es el NC en el brazo, en el que la diferencia de las medias alcanza el 21% del valor medio y tiene significación estadística

- En los pacientes con SGB se describió alteración en la homogeneidad fascicular de algunos segmentos nerviosos, hallazgo casi excepcional en la cohorte de individuos sanos.
  - La distribución entre patrones fasciculares es similar a la descrita en nuestra cohorte, sin diferencias estadísticamente significativas entre las dos muestras.
  - Presentar unos márgenes borrosos en las raíces cervicales es significativamente más frecuente en pacientes con SGB que en pacientes control. De forma aislada, también se objetiva la presencia de márgenes borrosos en los nervios periféricos de pacientes con SGB (hallazgo excepcional en individuos sanos).
  - La presencia de señal Doppler intraneural muestra unas proporciones similares a los descritos en nuestra cohorte, sin diferencias estadísticamente significativas entre las dos muestras, salvo para el CPE.
- ❖ De la comparación entre la muestra de individuos sanos y las muestras de pacientes con CMT1A y SGB se deduce que:
- Las dos patologías incluidas determinan alteraciones distintas en el SNP: el CMT1A condiciona aumentos muy significativos del ASN y DMF para todas las raíces y nervios periféricos, mientras que en el SGB el aumento del ASN es moderado y no universal, de predominio proximal, y con borrosidad de los márgenes, sobre todo de las raíces nerviosas cervicales.
  - Es importante contar con valores de referencia de las ASN estratificados por edad, ya que los valores patológicamente altos del ASN en pacientes pediátricos de CMT1A estarían dentro de límites normales para los valores de referencia en la edad adulta.
  - Ampliar el estudio ecográfico del SNP con otros parámetros cuantitativos además del ASN puede aportar información diagnóstica. El análisis del comportamiento de los fascículos nerviosos podría mostrar patrones distintos entre las diferentes PNs.
- ❖ Se ha planteado y verificado una estrategia de desarrollo de herramientas diagnósticas, basadas en la técnica estadística de regresión logística, para ser aplicadas a enfermedades que se manifiestan con cambio de los parámetros ecográficos incluidos en el mapa neural:
- Se propone una estrategia para ponderar los parámetros ecográficos que son más eficientes en el diagnóstico de la enfermedad.
  - Se han seleccionado el conjunto de parámetros de cualificación que permiten valorar la capacidad de un grupo de medidas en el resultado diagnóstico.



- Se ha definido un método de determinación del umbral de probabilidad diagnóstica en base al balance sensibilidad/especificidad que se quiere conseguir.
- Se ha comprobado la estrategia con tres ejemplos de diagnóstico basados en la información utilizada en este trabajo: Diagnóstico de CMT1A en base a los datos del área seccional, diagnóstico de CMT1A en base a los datos de diámetro máximo fascicular y el diagnóstico de SGB en base al área de las secciones nerviosas y definición de los márgenes de los nervios.
- ❖ Se han comparado los resultados obtenidos en este trabajo con un conjunto de 137 referencias que tratan el tema que se aborda y presentan resultados sobre el mismo. Se ha comprobado el alto nivel concordancia con ellos dentro de la alta variabilidad de resultados que existe, y se han justificado muchas de las diferencias. Frente a ellos, la metodología planteada ha permitido abordar todas las conclusiones previas de forma unificada y utilizando como grupo de control el mapa neural propuesto.



## ANEXO 3.1

### A3.1 Entrevista de inclusión en el grupo control

#### **Entrevista de inclusión en el grupo control**

¿Padece Ud. Diabetes o está en tratamiento para dicha enfermedad?

.....

¿Bebe más de 20-40g diarios de alcohol (mujer) o de 40-60g (varones)? (10 g de alcohol equivalen a 1 vaso (100 cc) de vino, 1 caña (200cc) de cerveza, 1 chupito (25cc) de licores de alta gradación).

.....

¿Tiene usted familiares diagnosticados de polineuropatías?

.....

Exploración neurológica:

- Amiotrofia
- Pie cavo.

Opcional:

- Reflejos
- Balance muscular / exploración de la sensibilidad.



## ANEXO 3.II

### A3.II Hoja de información al paciente

HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE
<b>TÍTULO DEL ESTUDIO:</b> Mapa neural ecográfico de la Comunidad de Cantabria: Valores de referencia <b>INVESTIGADOR PRINCIPAL:</b> [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] <b>CENTRO:</b> Hospital Universitario Marqués de Valdecilla
<b>INTRODUCCIÓN</b> Nos dirigimos a usted para informarle sobre un estudio de investigación en el que se le invita a participar. El estudio ha sido aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica correspondiente y respeta la normativa vigente. Nuestra intención es proporcionarle información adecuada y suficiente para que pueda evaluar y juzgar si quiere o no participar en el estudio. Para ello lea con atención esta hoja informativa y luego podrá preguntar cualquier duda que le surja relativa al estudio. Además puede consultar con cualquier persona que considere oportuno.
<b>PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA</b> Debe saber que su participación en este estudio es voluntaria y puede decidir no participar. En caso de que decida participar en el estudio puede cambiar su decisión y retirar su consentimiento en cualquier momento, sin que por ello se altere la relación con su médico y sin que se produzca perjuicio alguno en su tratamiento.
<b>DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO</b> Este estudio pretende evaluar varios factores morfológicos por los que podemos caracterizar el Sistema Nervioso Periférico (SNP) mediante ecografía. La ecografía es un procedimiento de diagnóstico que emplea el ultrasonido (vibraciones mecánicas con frecuencia de oscilación) para crear imágenes. Se utiliza un instrumento llamado transductor que emite las ondas de ultrasonidos. Estas ondas sonoras de alta frecuencia se transmiten hacia el área del cuerpo bajo estudio, y se recibe su eco. El transductor recoge el eco de las ondas sonoras y un ordenador convierte este eco en una imagen que aparece en la pantalla. Si acepta tomar parte en el estudio y da su consentimiento por escrito, el investigador principal recogerá información sobre su salud en una visita que se programará. En dicha visita, se le pedirá que rellene un cuestionario referente a su historia clínica, se recogerán datos físicos (peso, altura, edad...), y se le realizará una breve exploración neurológica previo a la ecografía. La ecografía es un procedimiento sencillo y no invasivo, en la que no se emplea radiaciones ionizantes ni se conocen efectos nocivos para los humanos (es la prueba de imagen que se usa, por ejemplo, en el control normal del embarazo). Este procedimiento se llevará a cabo en una sala del Servicio de Radiodiagnóstico del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, solicitándole que se coloque en una camilla confortable en decúbito supino y prono, de manera que tengamos acceso ecográfico a su cuello, brazos y piernas. La exploración será llevada a cabo por un radiólogo con años de experiencia, y tiene una duración aproximada de 40 mins. En los participantes mayores de 50 años realizaremos también una radiografía de columna cervical (proyección anteroposterior y lateral), en caso de que el sujeto no disponga de previas realizadas en los dos últimos años. Esta exploración supone una dosis total de radiación efectiva en adultos aproximada de 0,4mSV ( <i>Effective Doses in Radiology and Nuclear Medicine, Mettler et al., Radiology 2008</i> ), lo cual es equivalente a la radiación natural de fondo

recibida durante 40 días (radiación recibida proveniente de fuentes naturales a la que todos estamos expuestos de forma continua). Con esta prueba queremos valorar los cambios degenerativos debido a la edad, que pueden modificar los parámetros en estudio.

En este estudio pretendemos establecer los valores referenciales (área seccional, patrón fascicular, etc) de los troncos nerviosos principales de las extremidades superiores e inferiores, así como del plexo braquial en sujetos sanos de la población cántabra, e instaurar el mapa neural ecográfico como técnica de diagnóstico en la práctica clínica habitual, para que posteriormente sea una herramienta útil en pacientes con neuropatías hereditarias y adquiridas, y que sea posible plantear la correlación de la imagen ecográfica con los hallazgos clínicos y electrofisiológicos. Este estudio servirá de base para el inicio de un seguimiento longitudinal cuyo principal objetivo será conocer el pronóstico de la enfermedad y la respuesta terapéutica.

Por ello le invitamos a participar en este estudio, donde se prevé que participen 100 voluntarios sanos representantes de la población de Cantabria.

#### **BENEFICIOS Y RIESGOS DERIVADOS DE SU PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO**

##### **Beneficios de la participación en el estudio.**

Se espera mejorar el conocimiento científico relativo a las enfermedades del SNP, y puede que otros pacientes se beneficien en el futuro. Es posible que usted no reciba ningún beneficio directo en su salud por su participación en este estudio.

##### **Riesgos de la participación en el estudio.**

Tendrá que acudir a la visita prevista en el estudio y someterse a las pruebas complementarias previstas en el protocolo del estudio: Un rastreo ecográfico de los principales troncos nerviosos de las extremidades y plexo braquial, así como una radiografía de columna cervical en caso de ser mayor de 50 años y no tener previas en los dos últimos años.

#### **CONFIDENCIALIDAD**

Su participación en el estudio será confidencial y nadie conocerá su nombre, con la excepción de las dos personas responsables del estudio, que estarán presentes durante la exploración (la radióloga que realiza la exploración y la segunda investigadora responsable).

Los datos publicados harán referencia a la globalidad de los sujetos participantes en el estudio, en ningún caso se harán públicos los datos de sujetos, de forma individual.

Todos los datos de carácter personal se tratarán de acuerdo a lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal y el Real Decreto 1720/2007, de 21 de diciembre, por el que se aprueba el Reglamento que la desarrolla.

#### **DATOS DE CONTACTO**

Si tiene dudas en cualquier momento puede contactar con el médico del estudio:

[Redacted]

Tfno. [Redacted]

E-mail [Redacted]

## ANEXO 3.III

### A3.III Consentimiento informado

#### **CONSENTIMIENTO INFORMADO**

**TÍTULO DEL ESTUDIO:** Mapa Neural ecográfico de la Comunidad de Cantabria: Valores de referencia

**INVESTIGADOR PRINCIPAL:** [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]

**CENTRO:** Hospital Universitario Marqués de Valdecilla

D./Dña. \_\_\_\_\_

(Nombre y apellidos del paciente en MAYÚSCULAS)

- He leído y comprendido la hoja de información que se me ha entregado sobre el estudio arriba indicado.
- He recibido suficiente información sobre el estudio.
- He realizado todas las preguntas que he precisado sobre el estudio.
- He hablado con el Dr./Dra. ....  
con quien he clarificado las posibles dudas.
- Comprendo que mi participación es voluntaria.
- Comprendo que puedo retirarme del estudio:
  - Cuando quiera
  - Sin dar explicaciones
  - Sin que repercuta en mis cuidados médicos
- Comprendo que la información personal que aporte será confidencial y no se mostrará a nadie sin mi consentimiento.
- Y presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.

Firma del investigador

Firma del paciente

Fecha

\_\_\_\_\_  
(la fecha debe estar cumplimentada de puño y letra por el paciente)

#### **REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO:**

Yo, D./Dña.

\_\_\_\_\_ retiro el

consentimiento otorgado para mi participación en el estudio arriba citado.

Fecha y firma:

**FORMULARIO DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO POR ESCRITO DEL  
REPRESENTANTE LEGAL**

**TÍTULO DEL ESTUDIO:** Mapa Neural ecográfico de la Comunidad de Cantabria: Valores de referencia

**INVESTIGADOR PRINCIPAL:** [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]

**CENTRO:** Hospital Universitario Marqués de Valdecilla

D./Dña. \_\_\_\_\_ (escriba el nombre completo) en mi condición de \_\_\_\_\_ (relación con el participante) de \_\_\_\_\_ (nombre completo del participante).

- He leído y comprendido la hoja de información que se me ha entregado sobre el estudio arriba indicado.
- He recibido suficiente información sobre el estudio.
- He realizado todas las preguntas que he precisado sobre el estudio.
- He \_\_\_\_\_ hablado \_\_\_\_\_ con \_\_\_\_\_ el \_\_\_\_\_ Dr./Dra. \_\_\_\_\_ con quien he clarificado las posibles dudas.
- Comprendo que la participación es voluntaria.
- Comprendo que puede retirarse del estudio:
  - Cuando quiera
  - Sin dar explicaciones
  - Sin que repercuta en los cuidados médicos
- Comprendo que la información personal que se aporte será confidencial y no se mostrará a nadie sin consentimiento.

En mi presencia, a \_\_\_\_\_ (nombre del participante) se le ha facilitado toda la información pertinente adaptada a su nivel de comprensión y accede a tomar parte.

Y por la presente, doy mi aprobación para que \_\_\_\_\_ (nombre completo del participante) tome parte en este estudio.

Firma del investigador

Firma del representante

Fecha

\_\_\_\_\_  
*(la fecha debe estar cumplimentada de puño y letra por el paciente)*



## ANEXO 4.I

### A4.I Estadística descriptiva de la muestra de control.

#### A4.I.1 Descripción estadística de los parámetros de la muestra de control

En esta sección se describen las magnitudes estadísticas que caracterizan las medidas que constituyen el grupo de control utilizado en este trabajo y constituido por 100 personas. Las magnitudes estadísticas evaluadas, son:

- **N**: Número de medidas en la muestra.
- **Mínimo**: Valor mínimo entre las medidas disponibles.
- **Máximo**: Valor máximo entre las medidas disponibles
- **Media**: Valor promedio de las N medidas del grupo. Constituye el valor más representativo de la distribución.
- **Desv.Est.**: Desviación estándar en el grupo de las N medidas. Constituye una medida absoluta de la dispersión de valores en la distribución.
- **Coef.Var.**: Coeficiente de variación, o desviación estándar normalizada por la media. Constituye una medida normalizada de la dispersión de valores en la distribución.
- **Asimetría**: Coeficiente de asimetría de Fisher, que describe la simetría de la distribución de medidas respecto de la media. Vale cero es una distribución gaussiana, es mayor que cero en distribuciones sesgadas hacia valores mayores respecto a la gaussiana, y es menor que cero si el sesgo es hacia valores menores.
- **Curtosis**: Coeficiente que describe el apuntamiento o achatamiento de las distribuciones estadísticas. Vale cero en una distribución gaussiana, es mayor que cero si el número de valores en la zona próxima a la media sobrepasa a la gaussiana, y es menor que cero si se acumulan más valores en las colas de la distribución.

Sobre cada uno de los 14 segmentos nerviosos explorados en el mapa neural (4 raíces nerviosas cervicales y un total de 10 segmentos de nervios periféricos en las extremidades) se han realizado medidas del ASN (área de la sección nerviosa) de su lado

derecho e izquierdo, lo que supone que de cada uno se dispone de un máximo de 200 medidas. En la *Tabla A4.1.1* se muestran los parámetros estadísticos de estas medidas.

De los 9 nervios periféricos del mapa neural se han realizado medidas el DMF (diámetro mayor fascicular) de su lado derecho e izquierdo, lo que supone que de cada uno se dispone de un máximo de 200 medidas. En la *Tabla A4.1.2* se muestran los parámetros estadísticos de estas medidas.

**Tabla A4.1.1: Descripción estadística de las medidas ASN de la muestra.**

ASN	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv.Est.	Coef.Var.	Asimetría	Curtosis
C5	194	2	17	8,328	2,580	31,01%	0,514	0,330
C6	195	4	24	11,876	3,779	31,84%	0,710	0,638
C7	193	4	28	12,787	4,245	33,19%	0,700	0,609
C8	147	5	34	11,200	3,881	34,74%	2,025	8,654
NM_brazo	189	4	16	9,032	2,492	27,57%	0,370	-0,117
NC_brazo	190	2	20	7,605	3,028	39,79%	1,363	2,676
NR_brazo	190	2	10	4,679	1,475	31,52%	0,569	0,646
NM_antebrazo	192	3	14	7,057	2,032	28,78%	0,323	0,311
NC_antebrazo	191	2	14	5,863	1,834	31,40%	1,005	2,835
NR_fosa	190	2	13	5,800	2,008	34,62%	0,801	0,946
NT	199	5	26	12,379	4,134	33,47%	0,708	0,176
CPI	194	5	63	23,119	9,410	40,70%	0,880	1,794
CPE	193	2	18	7,974	2,664	33,43%	0,741	1,395
Sural	192	1	8	3,037	1,134	37,43%	0,830	1,767

*Se consideran dos valores de ASN por persona en la muestra, que resulta de considerar la medida del lado derecho y del lado izquierdo.*

*Los valores de ASN están medidos en mm<sup>2</sup>.*

**Tabla A4.1.2: Descripción estadística de las medidas DMF de la muestra.**

DMF	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv.Est.	Coef.Var.	Asimetría	Curtosis
NM_brazo	190	0,400	3,000	1,386	0,431	31,01%	0,788	0,557
NC_brazo	188	0,500	3,200	1,249	0,410	39,79%	1,434	3,627
NR_brazo	188	0,600	2,400	1,449	0,451	31,52%	0,199	-0,871
NM_antebrazo	188	0,380	1,700	0,875	0,227	28,78%	0,659	0,736
NC_antebrazo	189	0,300	1,400	0,786	0,200	31,40%	0,528	0,449
NR_fosa	189	0,068	1,700	0,902	0,260	34,62%	0,234	0,062
NT	198	0,100	1,700	0,877	0,272	33,47%	0,383	0,303
CPI	194	0,470	2,500	1,254	0,347	40,70%	0,584	0,487
CPE	193	0,100	2,600	1,303	0,442	37,43%	0,637	0,483

*Se consideran dos valores de DMF por persona en la muestra, que resulta de considerar la medida del lado derecho y del lado izquierdo.*

*Los valores de DMF están medidos en mm.*

Para evitar la disminución de dispersión de valores que resulta de considerar dos muestras por persona del grupo de control, que por su origen común están altamente correlacionadas, se construyó un nuevo grupo de datos en el que por cada persona se introduce un único dato por nervio, que corresponde a la media de las medidas tomadas en su lado derecho y en su lado izquierdo. En las *Tablas A4.1.3 y A4.1.4* se muestran las magnitudes estadísticas que corresponden a este grupo constituido por un máximo de 100 valores.

**Tabla A4.1.3: Descripción estadística de los valores ASN de la muestra.**

ASN	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv.Est.	Coef.Var.	Asimetría	Curtosis
C5	96	3,0	14,5	8,328	2,297	31,01%	0,379	0,139
C6	97	5,0	21,0	11,876	3,361	31,84%	0,468	0,055
C7	96	4,0	23,0	12,787	3,847	33,19%	0,421	0,060
C8	70	6,0	25,5	11,200	3,447	34,74%	1,438	3,783
NM_brazo	94	4,5	14,5	9,032	2,336	27,57%	0,400	-0,036
NC_brazo	95	2,5	17,0	7,605	2,734	39,79%	1,193	2,316
NR_brazo	95	2,0	8,5	4,679	1,296	31,52%	0,261	0,061
NM_antebrazo	96	3,0	12,0	7,057	1,834	28,78%	0,056	-0,117
NC_antebrazo	95	2,0	11,5	5,863	1,632	31,40%	0,707	1,538
NR_fosa	95	2,5	10,5	5,800	1,808	34,62%	0,488	-0,032
NT	99	5,5	25,0	12,379	3,816	33,47%	0,675	0,484
CPI	97	5,0	56,0	23,119	8,691	40,70%	0,686	1,526
CPE	96	2,5	15,0	7,974	2,400	33,43%	0,449	0,423
Sural	95	1,0	6,0	3,037	1,006	37,43%	0,522	0,100

*Se considera un valor de ASN por persona en la muestra, que resulta de promediar la medida del lado derecho y del lado izquierdo.*

*Los valores de ASN están medidos en mm<sup>2</sup>.*

**Tabla A4.1.4: Descripción estadística de los valores DMF de la muestra.**

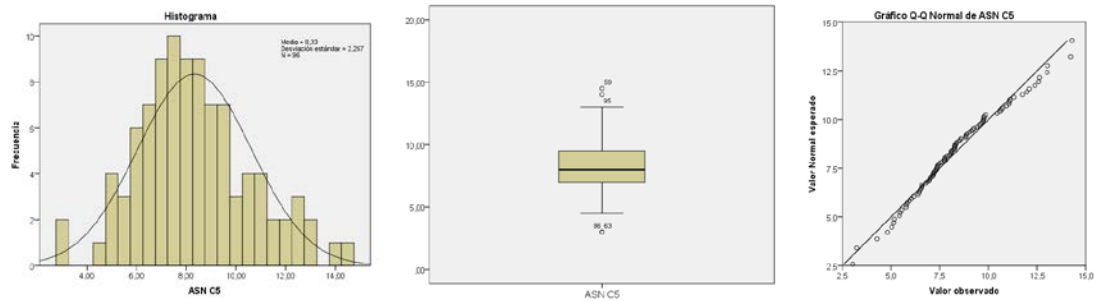
DMF	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv.Est.	Coef.Var.	Asimetría	Curtosis
NM_brazo	95	0,650	2,400	1,386	0,359	31,01%	0,770	0,323
NC_brazo	94	0,700	2,600	1,249	0,341	39,79%	1,423	3,124
NR_brazo	95	0,750	2,300	1,452	0,377	31,52%	0,187	-0,708
NM_antebra	95	0,500	1,350	0,873	0,180	28,78%	0,489	-0,033
NC_antebraz	95	0,400	1,300	0,784	0,164	31,40%	0,634	1,031
NR_fosa	95	0,344	1,400	0,902	0,204	34,62%	-0,009	0,098
NT	99	0,100	1,600	0,877	0,232	33,47%	0,341	1,096
CPI	97	0,700	2,050	1,254	0,294	40,70%	0,480	-0,109
CPE	97	0,500	2,600	1,303	0,389	37,43%	0,890	1,346

*Se considera un valor de DMF por persona en la muestra, que resulta de promediar la medida del lado derecho y del lado izquierdo.*

*Los valores de DMF están medidos en mm.*

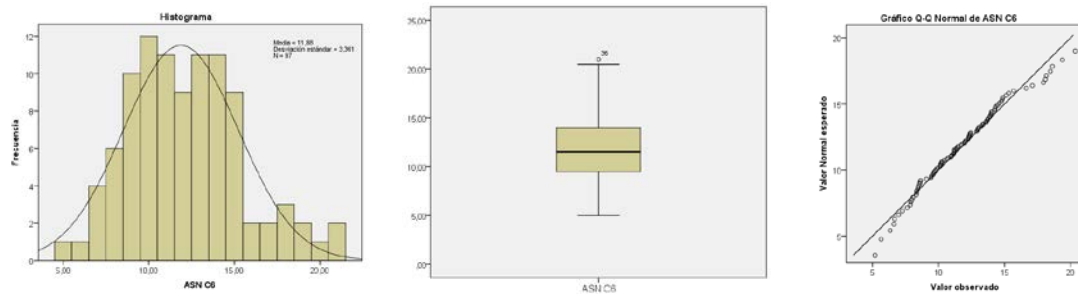
## A4.1.2 Graficas de análisis de la normalidad de los parámetros ASN de la muestra.

### Distribución de valores en ASN C5



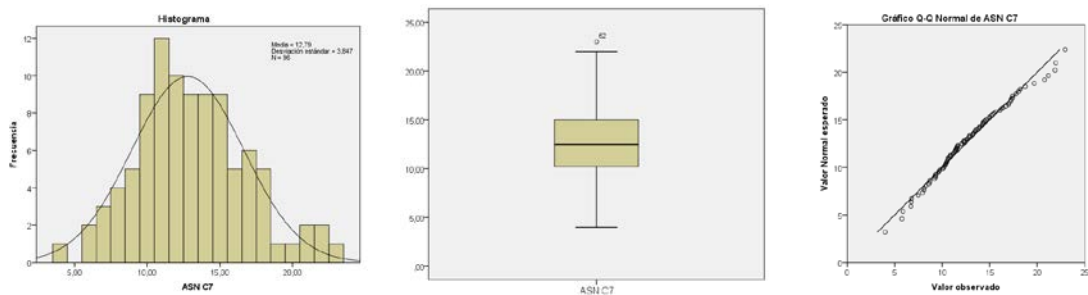
Kolmorov_Smirnov Sign(95%)	Diagrama Q-Q Ajuste lineal	Asimetría normal Sign(95%)	Curtosis normal Sign(95%)	Se considera normal
0,126	SI	0,120	0,780	NORMAL

### Distribución de valores en ASN C6



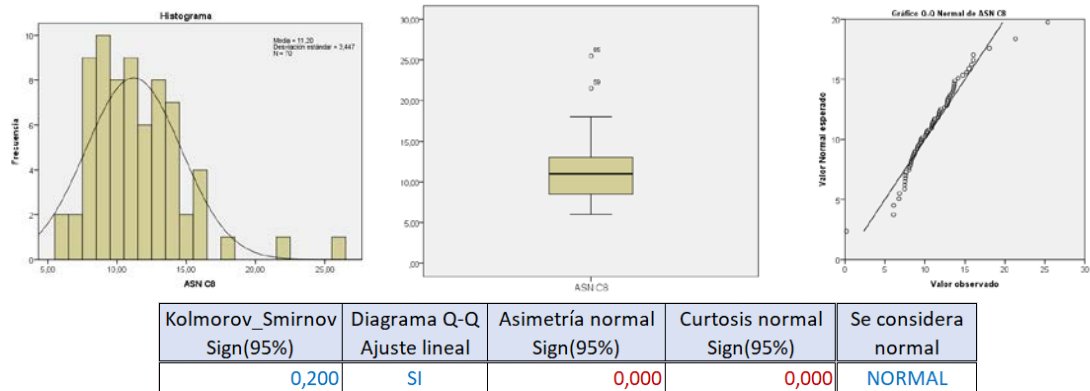
Kolmorov_Smirnov Sign(95%)	Diagrama Q-Q Ajuste lineal	Asimetría normal Sign(95%)	Curtosis normal Sign(95%)	Se considera normal
0,200	SI	0,060	0,910	NORMAL

### Distribución de valores en ASN C7

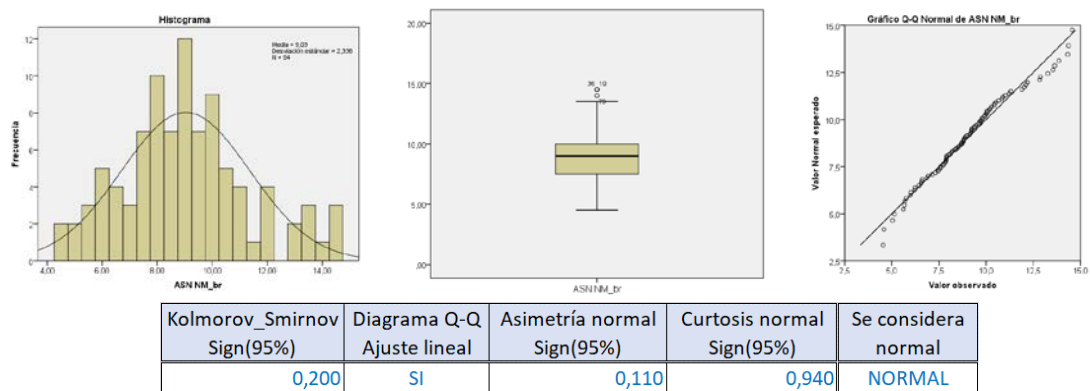


Kolmorov_Smirnov Sign(95%)	Diagrama Q-Q Ajuste lineal	Asimetría normal Sign(95%)	Curtosis normal Sign(95%)	Se considera normal
0,200	SI	0,090	0,909	NORMAL

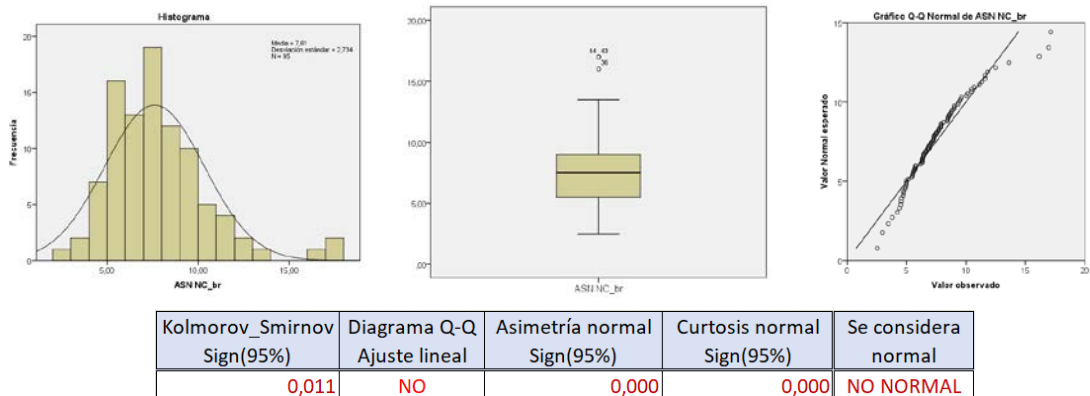
### Distribución de valores en ASN C8



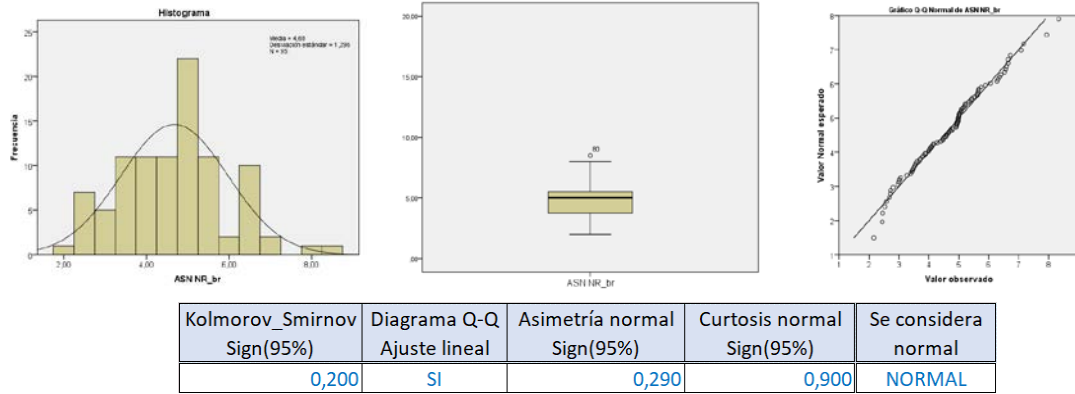
### Distribución de valores en ASN NM brazo



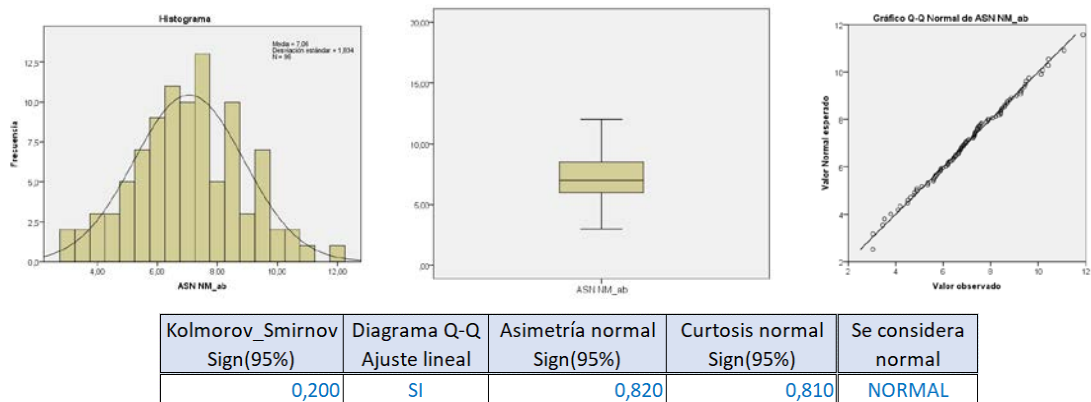
### Distribución de valores en ASN NC brazo



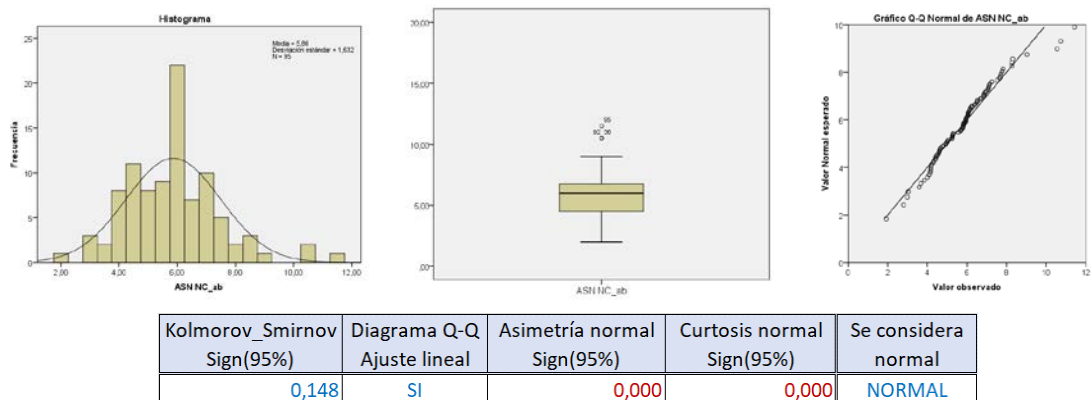
### Distribución de valores en ASN NR Brazo



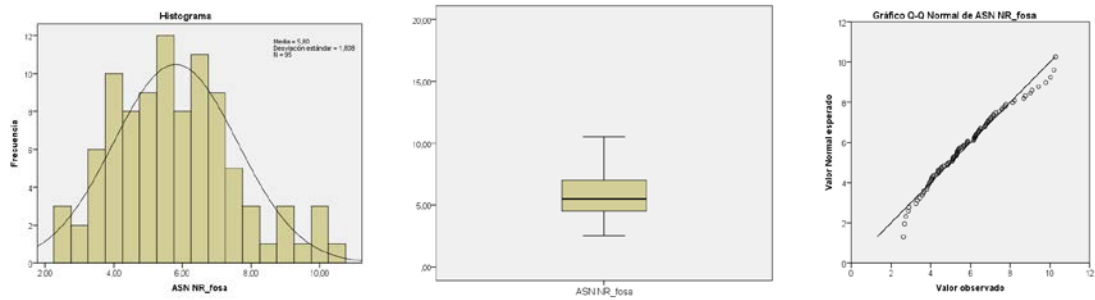
### Distribución de valores en ASN NM antebrazo



### Distribución de valores en ASN NC antebrazo

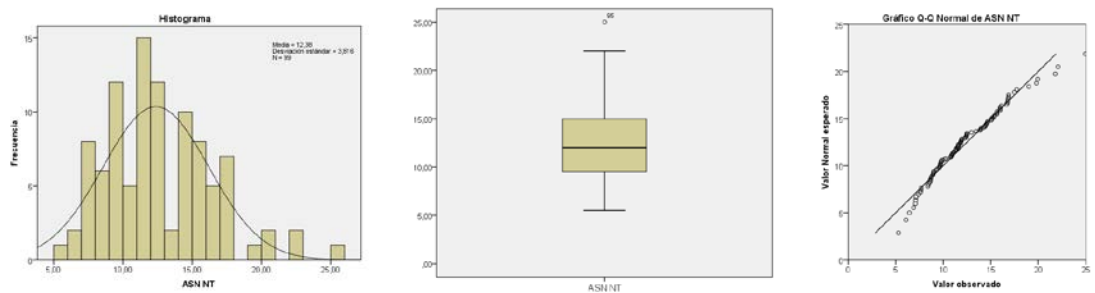


### Distribución de valores en ASN NR fosa



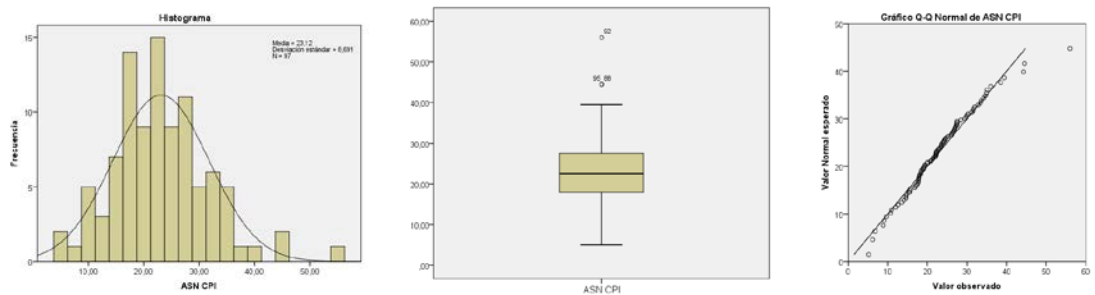
Kolmorov_Smirnov Sign(95%)	Diagrama Q-Q Ajuste lineal	Asimetría normal Sign(95%)	Curtosis normal Sign(95%)	Se considera normal
0,200	SI	0,050	0,950	NORMAL

### Distribución de valores en ASN NT



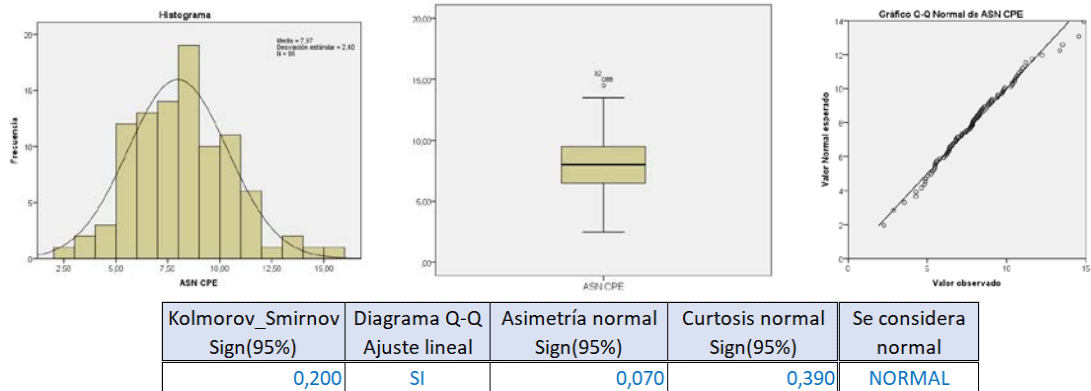
Kolmorov_Smirnov Sign(95%)	Diagrama Q-Q Ajuste lineal	Asimetría normal Sign(95%)	Curtosis normal Sign(95%)	Se considera normal
0,013	SI	0,010	0,310	NO NORMAL

### Distribución de valores en ASN CPI

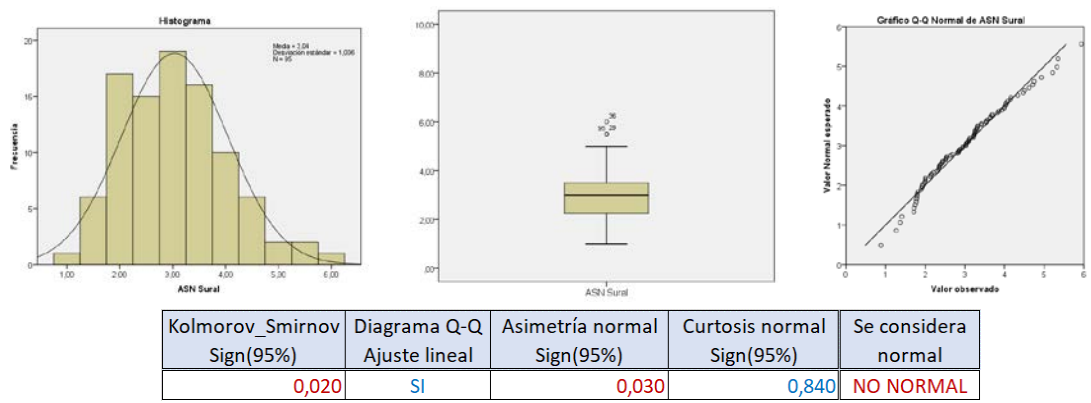


Kolmorov_Smirnov Sign(95%)	Diagrama Q-Q Ajuste lineal	Asimetría normal Sign(95%)	Curtosis normal Sign(95%)	Se considera normal
0,200	SI	0,010	0,000	NORMAL

### Distribución de valores en ASN CPE



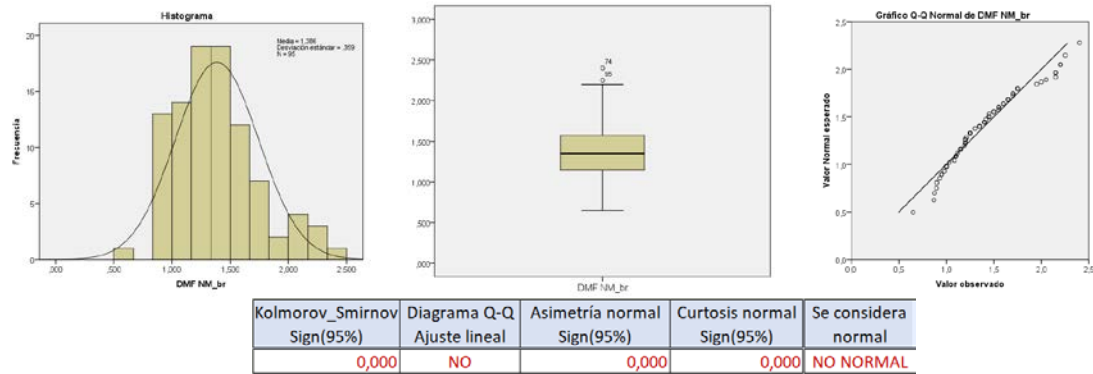
### Distribución de valores en ASN Sural



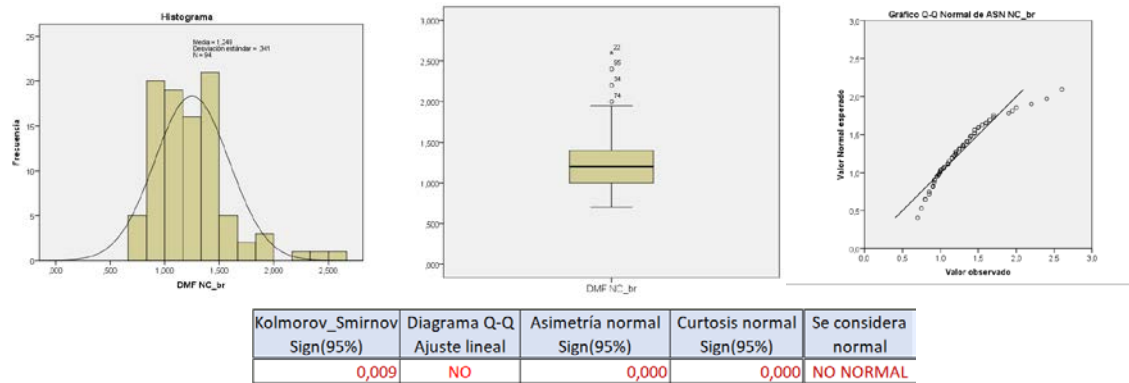


### 4.1.3 Gráficas de análisis de la normalidad de los parámetros DMF de la muestra.

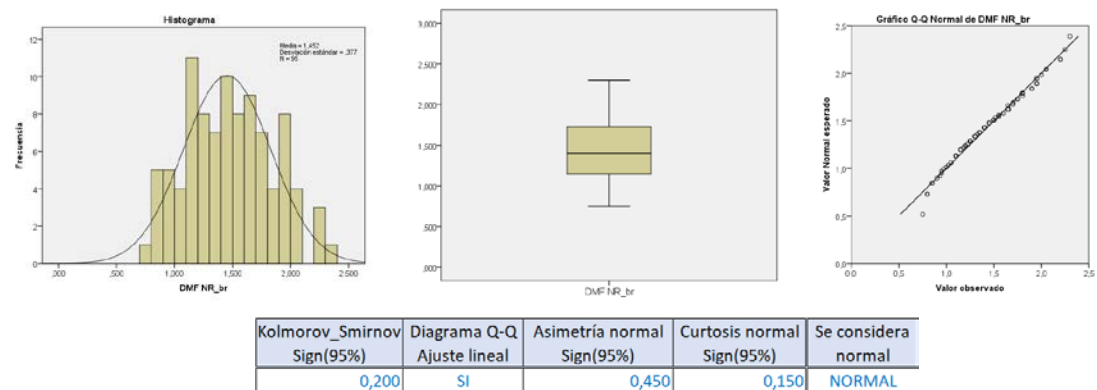
#### Distribución de valores en DMF NM brazo



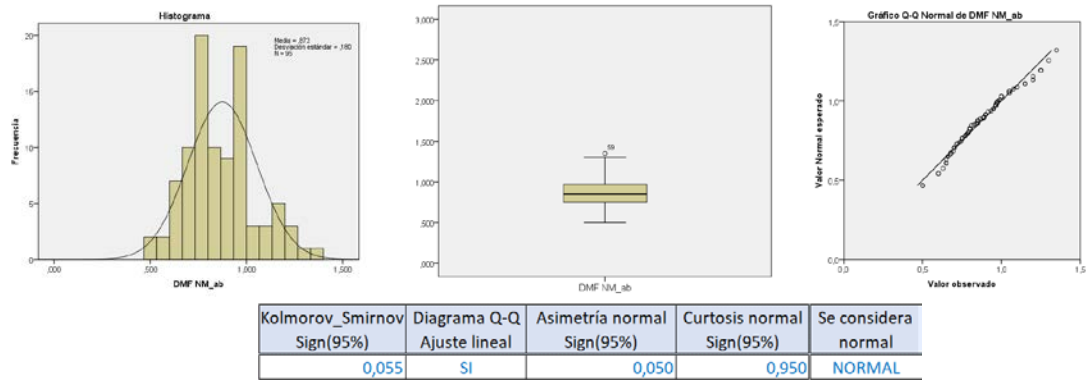
#### Distribución de valores en DMF NC brazo



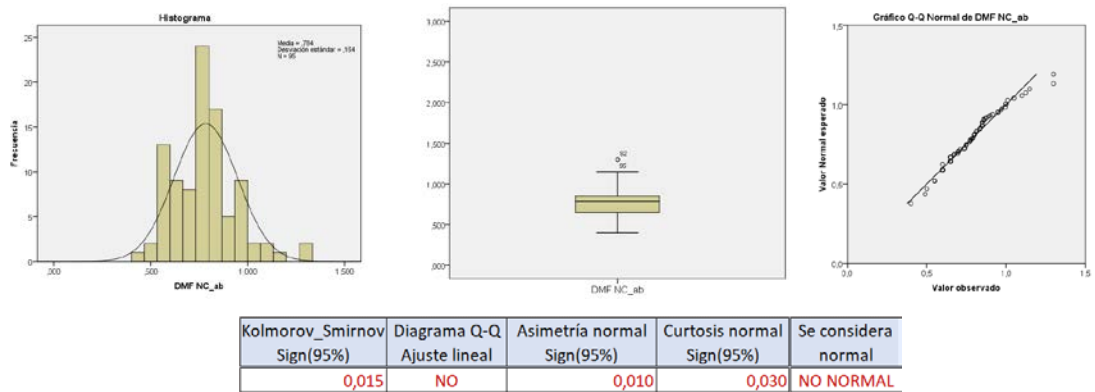
#### Distribución de valores en DMF NR brazo



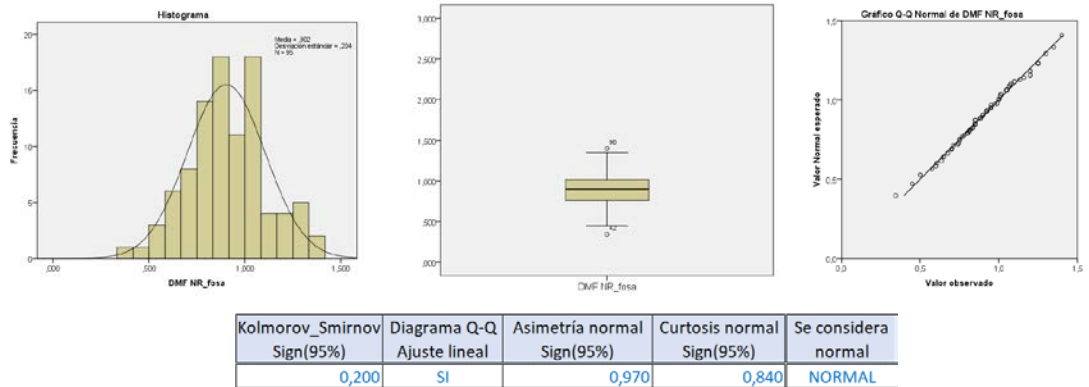
### Distribución de valores en DMF NM antebrazo



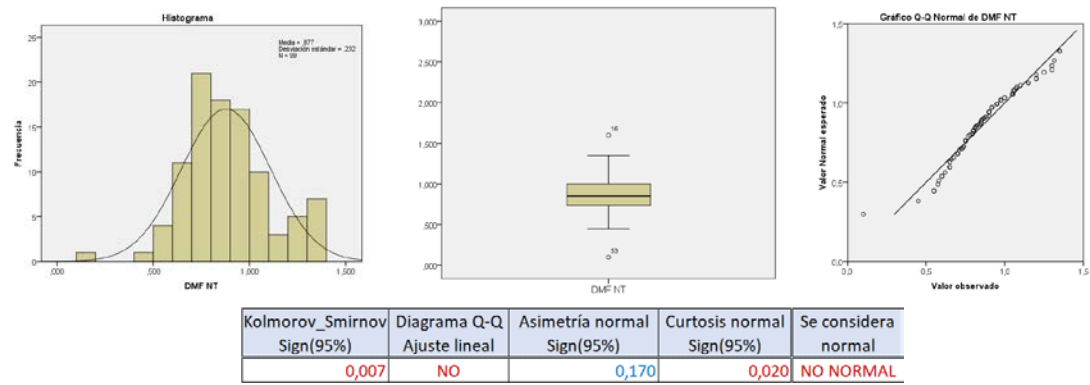
### Distribución de valores en DMF NC antebrazo



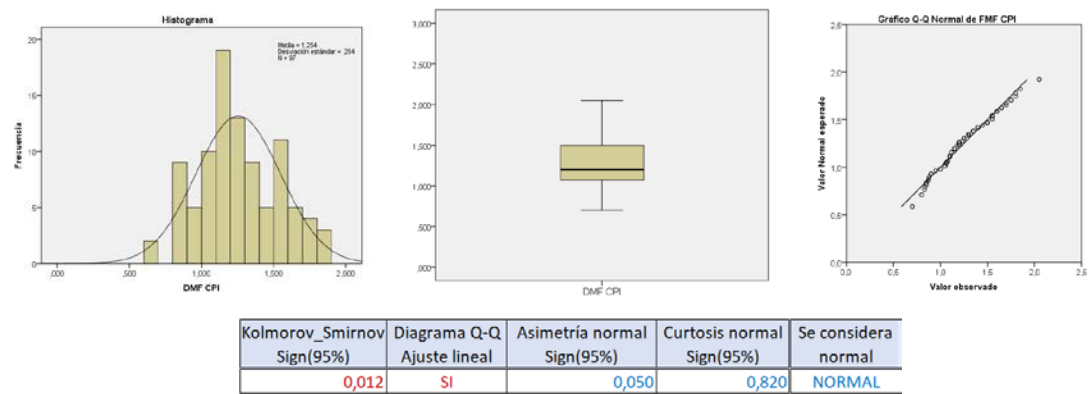
### Distribución de valores en DMF NR fosa



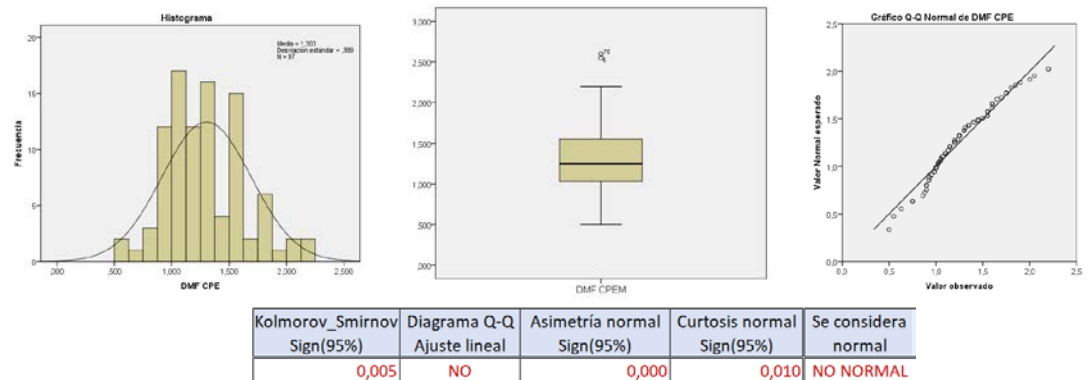
### Distribución de valores en DMF NT



### Distribución de valores en DMF CPI



### Distribución de valores en DMF CPE





## Anexo 4.II

### A4.II Correlación estadística del ASN de las raíces y nervios con la edad.

En ese anexo se muestran las tablas con los resultados detallados y las figuras que describen la correlación del ASN de cada uno de las raíces nerviosas cervicales y nervios periféricos en las extremidades explorados en el mapa neural con la edad. En la Sección A4.II.1, se analiza considerando el rango completo de edades, tal como se describe en las Sección 4.4.II.1 de la memoria. En la sección A4.II.2 el análisis se realiza por rangos de edades, tal como se describe en la sección 4.2.1.2 de la memoria.

#### A4.II.1 Correlación estadística del ASN y la edad en el rango global.

Tabla A4.II.1: Correlación del ASN y edad para todo el rango de edad.

ASN	N	$\alpha_{ASN/año}$ (mm <sup>2</sup> /año)	I.C.(95%) $\alpha_{ASN/año}$ (mm <sup>2</sup> /año)	Sign(95%)	Err. Estd. (mm <sup>2</sup> )	R	R <sup>2</sup> (%)
C5	95	0,054	[0,035.. 0,072]	0,000	1,986	0,511	26,10%
C6	96	0,082	[0,055..0,108]	0,000	2,856	0,534	28,60%
C7	95	0,089	[0,057..0,120]	0,000	3,342	0,503	25,30%
C8	69	0,102	[0,067..0,136]	0,000	2,817	0,585	34,20%
NM brazo	93	0,054	[0,035..0,073]	0,000	2,021	0,510	26,00%
NC brazo	94	0,074	[0,053..0,095]	0,000	2,218	0,590	34,90%
NR brazo	94	0,028	[0,017..0,038]	0,000	1,155	0,463	21,40%
NM antebrazo	95	0,04	[0,025..0,055]	0,000	1,613	0,484	23,40%
NC antebrazo	94	0,048	[0,036..0,060]	0,000	1,255	0,644	41,50%
NR fosa	94	0,046	[0,032..0,060]	0,000	1,511	0,556	30,90%
NT	98	0,102	[0,074..0,130]	0,000	3,103	0,588	34,50%
CPI	96	0,234	[0,168..0,300]	0,000	7,078	0,586	34,40%
CPE	95	0,074	[0,057..0,091]	0,000	1,805	0,664	44,10%

**N** Tamaño muestral

**$\alpha_{ASN/año}$**  Tasa de variación del ASN del nervio con la edad.

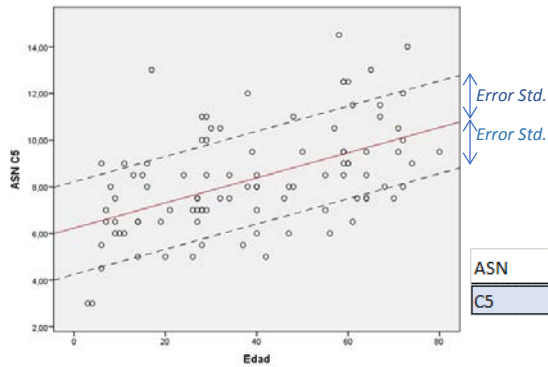
**I.C.(95%)** Intervalo de confianza para un nivel del 95% de la tasa de dependencia del ASN con la edad.

**Sign(95%)** Significación de la tasa de crecimiento del ASN con la edad.

**Err.Estd** Desviación estándar de las diferencias entre los datos y los valores predichos por el modelo.

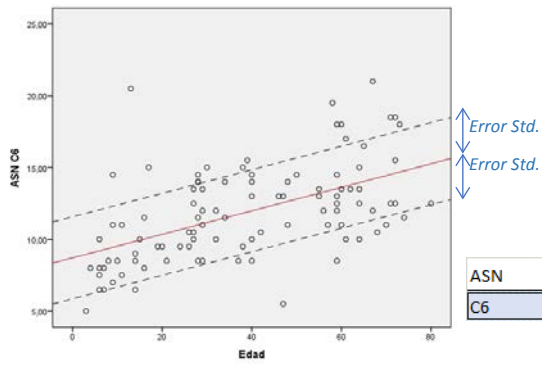
**R** Coeficiente R de Pearson que describe el ajuste del modelo con los datos.

ASN C5 vs Edad en el rango 0..80 años.



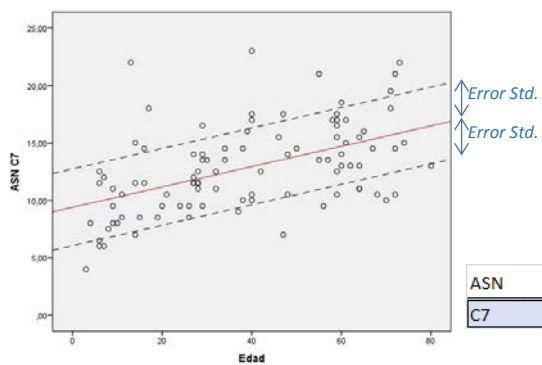
ASN	N	R2	Err.Std.	$\alpha_{ASN}/año$	I.C.(95%)	Sign(95%)
C5	95	0,261	1,986	0,054	[0,035..0,072]	0,000

ASN C6 vs Edad en el rango 0..80 años.



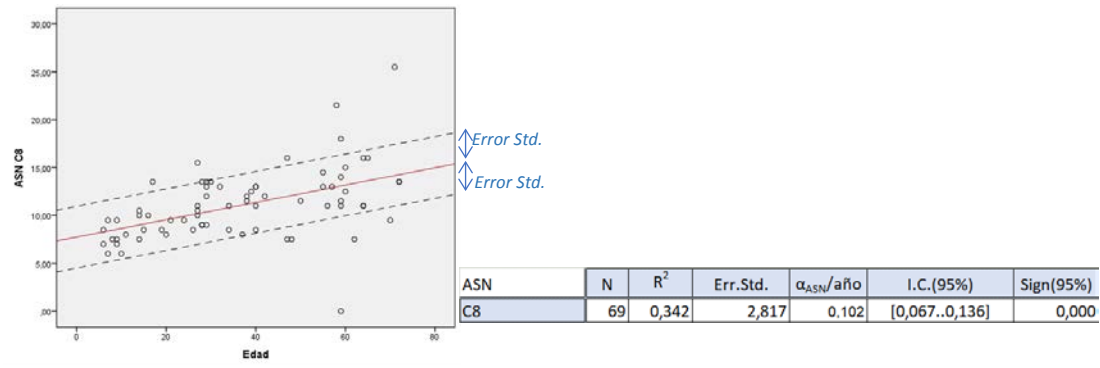
ASN	N	R2	Err.Std.	$\alpha_{ASN}/año$	I.C.(95%)	Sign(95%)
C6	96	0,286	2,856	0,082	[0,055..0,108]	0,000

ASN C7 vs Edad en el rango 0..80 años.

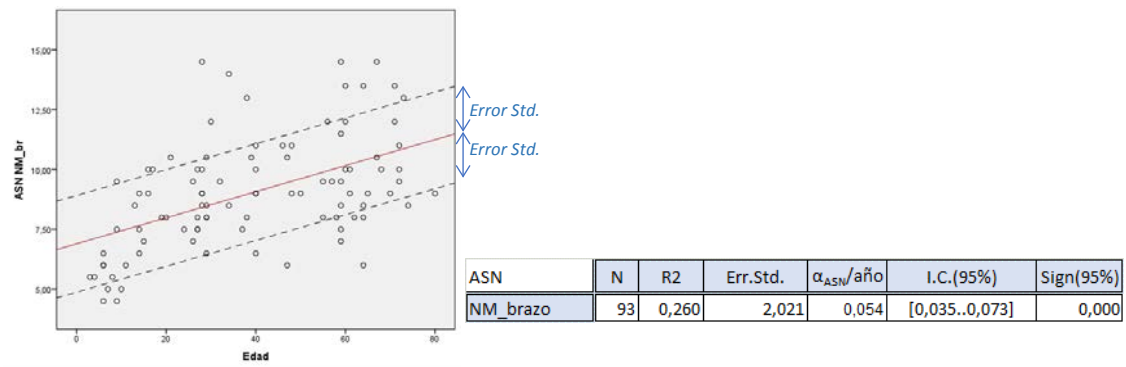


ASN	N	R2	Err.Std.	$\alpha_{ASN}/año$	I.C.(95%)	Sign(95%)
C7	95	0,253	3,342	0,089	[0,057..0,12]	0,000

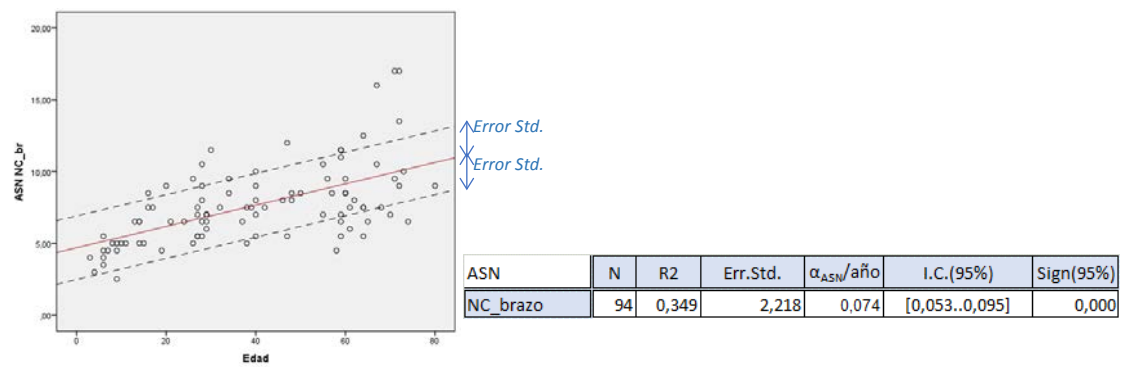
ASN C8 vs Edad en el rango 0..80 años.



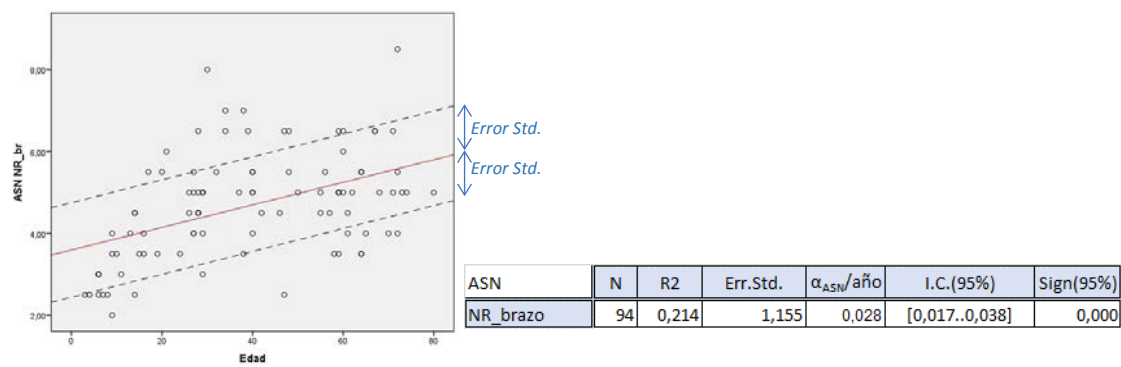
ASN NM\_brazo vs Edad en el rango 0..80 años.



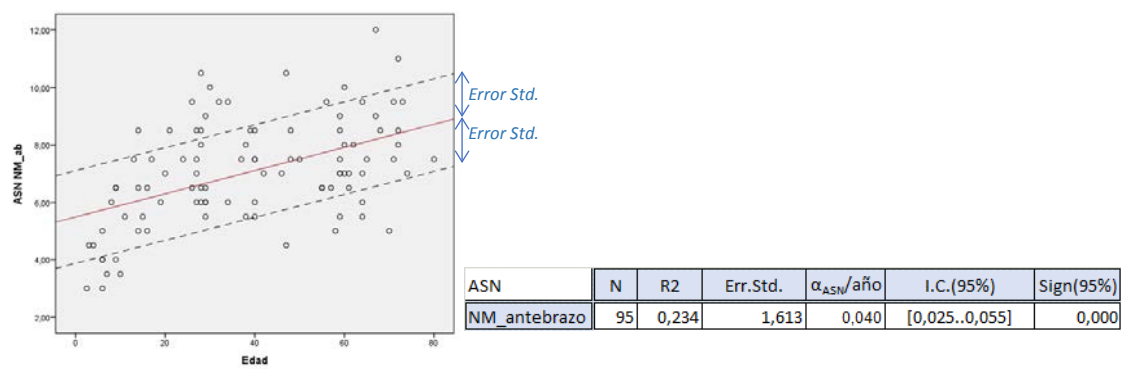
ASN NC\_brazo vs Edad en el rango 0..80 años.



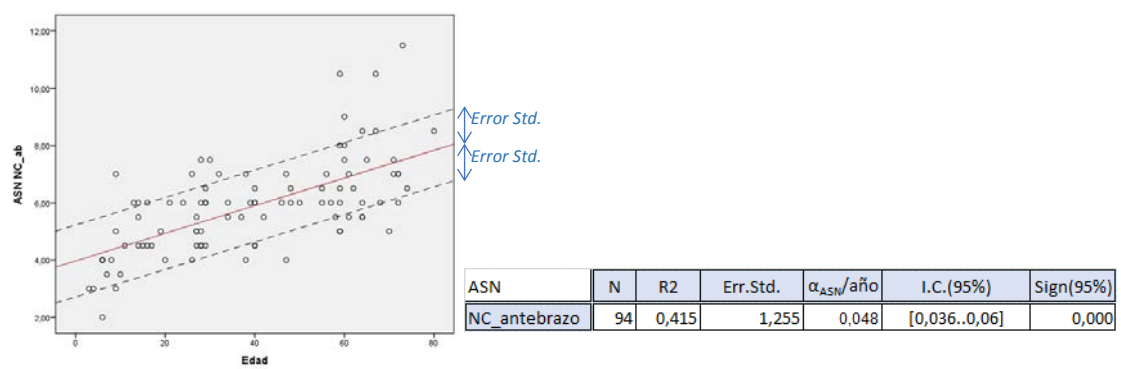
ASN NR\_brazo vs Edad en el rango 0..80 años.



ASN NM\_antebrazo vs Edad en el rango 0..80 años.

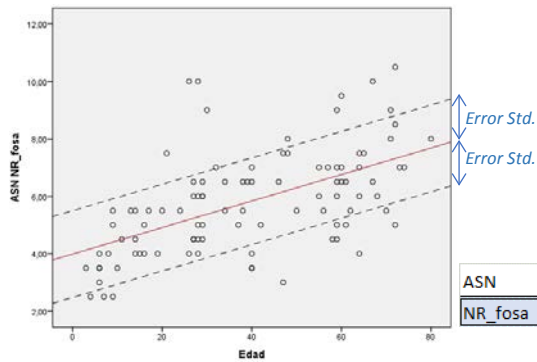


ASN NC\_antebrazo vs Edad en el rango 0..80 años.



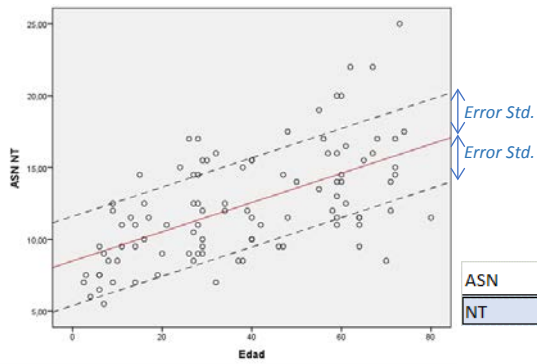


ASN NR\_fosa vs Edad en el rango 0..80 años.



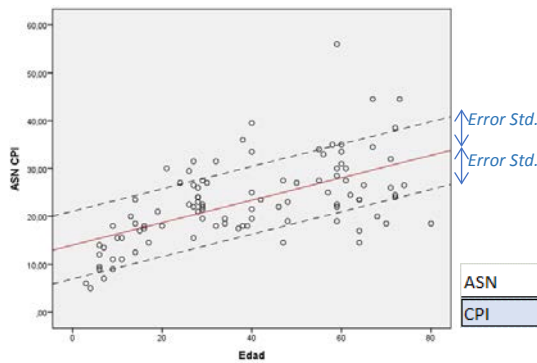
ASN	N	R2	Err.Std.	$\alpha_{ASN}/año$	I.C.(95%)	Sign(95%)
NR_fosa	94	0,309	1,511	0,046	[0,032..0,06]	0,000

ASN NT vs Edad en el rango 0..80 años.



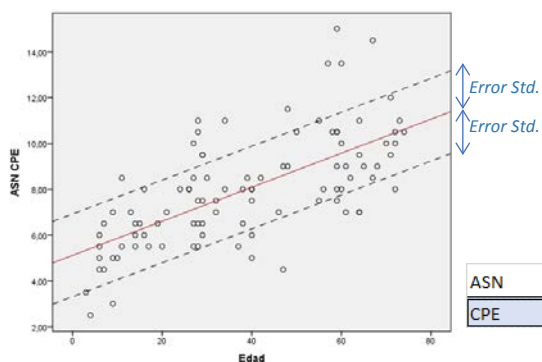
ASN	N	R2	Err.Std.	$\alpha_{ASN}/año$	I.C.(95%)	Sign(95%)
NT	98	0,345	3,103	0,102	[0,074..0,13]	0,000

ASN CPI vs Edad en el rango 0..80 años.



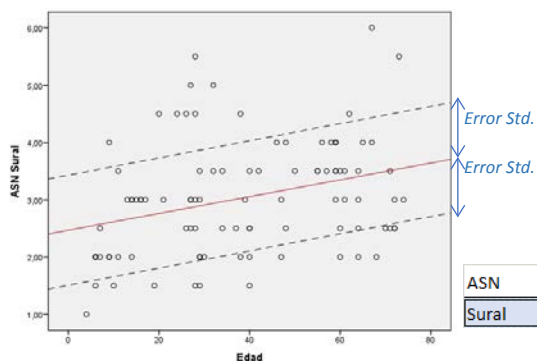
ASN	N	R2	Err.Std.	$\alpha_{ASN}/año$	I.C.(95%)	Sign(95%)
CPI	96	0,344	7,078	0,234	[0,168..0,3]	0,000

ASN CPE vs Edad en el rango 0..80 años.



ASN	N	R2	Err.Std.	$\alpha_{ASN}/año$	I.C.(95%)	Sign(95%)
CPE	95	0,441	1,805	0,074	[0,057..0,091]	0,000

ASN Sural vs Edad en el rango 0..80 años.

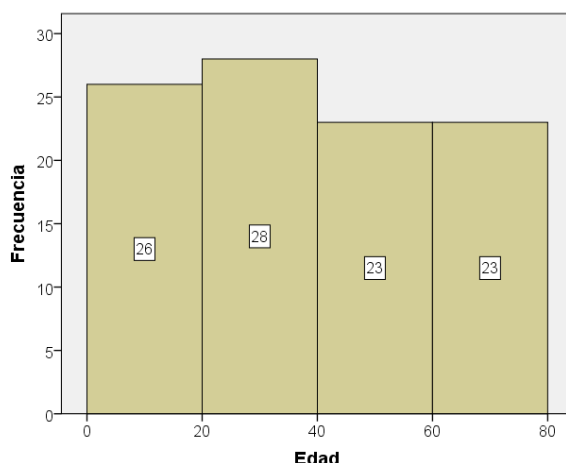


ASN	N	R2	Err.Std.	$\alpha_{ASN}/año$	I.C.(95%)	Sign(95%)
Sural	94	0,096	0,962	0,015	[0,005..0,024]	0,002

## A4.II.2 Correlación del ASN y la edad por rangos de edad.

En esta sección se muestran los resultados y las figuras que describen la correlación del ASN de las raíces y nervios del mapa neural por rangos de edades. Como se muestra en el histograma de la tabla A4.II.1, la muestra de control ha sido diseñada de forma que las edades de las personas se encuentren uniformemente distribuidas.

**Tabla A4.II.2:** Histograma de casos del grupo de control por rangos de edades.



En la tabla A4.II.3, se muestran la descripción estadística de los tres subgrupos de edad principales que se han establecido en el estudio.

**Tabla A4.II.3:** Estadística básica del ASN por subgrupos de edad.

ASN	[0..19] años				[20..59] años				[60..80] años			
	N	Media	Desv.Std.	Rango	N	Media	Desv.Std.	Rango	N	Media	Desv.Std.	Rango
C5	23	6,913	2,167	[3..13]	50	8,360	2,121	[5..14,5]	23	9,674	2,020	[6,5..14]
C6	24	9,417	3,355	[5..20,5]	50	12,030	2,645	[5,5..19,5]	23	14,109	3,176	[10..21]
C7	24	10,250	4,089	[4..22]	50	13,120	3,279	[7..23]	22	14,796	3,421	[10..22]
C8	17	8,529	1,866	[6..13,5]	42	11,619	2,886	[7,5..21,5]	11	13,727	4,730	[7,5..25,5]
NM_brazo	22	6,932	1,781	[4,5..10]	49	9,357	2,008	[6..14,5]	23	10,348	2,187	[6..14,5]
NC_brazo	22	5,159	1,491	[2,5..8,5]	50	7,780	1,917	[4,5..12]	23	9,565	3,399	[5,5..17]
NR_brazo	22	3,318	0,853	[2..5,5]	50	5,040	1,092	[2,5..8]	23	5,196	1,185	[3,5..8,5]
NM_antebrazo	23	5,283	1,514	[3..8,5]	50	7,420	1,458	[4,5..10,5]	23	8,044	1,698	[5..12]
NC_antebrazo	22	4,409	1,202	[2..7]	50	5,850	1,192	[4..10,5]	23	7,283	1,615	[5..11,5]
NR_fosa	22	4,068	0,980	[2,5..5,5]	50	5,970	1,573	[3..10]	23	7,087	1,656	[4..10,5]
NT	25	9,200	2,363	[5,5..14,5]	51	12,686	3,084	[7..20]	23	15,152	4,174	[8,5..25]
CPI	23	13,848	4,962	[5..23,5]	51	25,206	7,174	[14,5..56]	23	27,761	8,094	[14,5..44,5]
CPE	23	5,630	1,448	[2,5..8,5]	51	8,294	2,124	[4,5..15]	22	9,682	1,949	[7..14,5]
Sural	22	2,386	0,755	[1..4]	51	3,235	0,971	[1,5..5,5]	22	3,227	1,066	[2..6]

Los resultados y gráficas que se muestran en esta sección corresponden al análisis que se ha realizado en la sección 2.2.1.2 de la memoria.

#### A4.II.2.1 Comparación por el valor medio del ASN entre tramos edad.

En la Tabla A4.II.4 y en la figura A4.II.3 se describen los resultados de la comparación de los valores medios del ASN de los nervios de los tres rangos de edad [0..19], [20..59] y [60..80] utilizando el método ANOVA para muestras independientes.

**Tabla A4.II.4:** Comparación de valores medios del ASN por rangos de edad.

ASN		Diferencia medias		Sign(95%) Dif. Media	Son diferentes
		Valor	I.C.(5%)		
C5	[0..19]vs[20-59]	1,447	[0,374..2,520]	0,009	SI
	[0..19]vs[60-80]	2,761	[1,516..4,006]	0,000	SI
	[20..59]vs[60-80]	1,314	[0,264..2,364]	0,015	SI
C6	[0..19]vs[20-59]	2,613	[1,182..4,044]	0,001	SI
	[0..19]vs[60-80]	4,692	[2,771..6,613]	0,000	SI
	[20..59]vs[60-80]	2,079	[0,662..3,495]	0,005	SI
C7	[0..19]vs[20-59]	2,870	[1,109..4,631]	0,002	SI
	[0..19]vs[60-80]	4,545	[2,294..6,797]	0,000	SI
	[20..59]vs[60-80]	1,675	[0,020..3,371]	0,043	SI
C8	[0..19]vs[20-59]	3,090	[1,570..4,609]	0,000	SI
	[0..19]vs[60-80]	5,198	[2,59..7,805]	0,000	SI
	[20..59]vs[60-80]	2,108	[-0,155..4,372]	0,067	NO
NM_brazo	[0..19]vs[20-59]	2,425	[1,431..3,419]	0,000	SI
	[0..19]vs[60-80]	3,416	[2,214..4,618]	0,000	SI
	[20..59]vs[60-80]	0,991	[-0,051..2,032]	0,062	NO
NC_brazo	[0..19]vs[20-59]	2,621	[1,703..3,539]	0,000	SI
	[0..19]vs[60-80]	4,406	[2,815..5,997]	0,000	SI
	[20..59]vs[60-80]	1,785	[0,543..3,028]	0,005	SI
NR_brazo	[0..19]vs[20-59]	1,722	[1,198..2,245]	0,000	SI
	[0..19]vs[60-80]	1,877	[1,254..2,500]	0,000	SI
	[20..59]vs[60-80]	0,156	[-0,408..0,719]	0,583	NO
NM_antebrazo	[0..19]vs[20-59]	2,137	[1,396..2,879]	0,000	SI
	[0..19]vs[60-80]	2,761	[1,805..3,717]	0,000	SI
	[20..59]vs[60-80]	0,623	[-0,148..1,395]	0,112	NO
NC_antebrazo	[0..19]vs[20-59]	1,441	[0,831..2,051]	0,000	SI
	[0..19]vs[60-80]	2,874	[2,014..3,733]	0,000	SI
	[20..59]vs[60-80]	1,433	[0,761..2,105]	0,000	SI
NR_fosa	[0..19]vs[20-59]	1,902	[1,177..2,627]	0,000	SI
	[0..19]vs[60-80]	3,019	[2,196..3,842]	0,000	SI
	[20..59]vs[60-80]	1,117	[0,314..1,92]	0,007	SI
NT	[0..19]vs[20-59]	3,486	[2,090..4,882]	0,000	SI
	[0..19]vs[60-80]	5,952	[4,002..7,902]	0,000	SI
	[20..59]vs[60-80]	2,466	[0,737..4,195]	0,006	SI
CPI	[0..19]vs[20-59]	11,358	[8,065..14,652]	0,000	SI
	[0..19]vs[60-80]	13,913	[9,923..17,903]	0,000	SI
	[20..59]vs[60-80]	2,555	[-1,184..6,294]	0,177	NO
CPE	[0..19]vs[20-59]	2,664	[1,691..3,636]	0,000	SI
	[0..19]vs[60-80]	4,051	[3,022..5,080]	0,000	SI
	[20..59]vs[60-80]	1,388	[0,333..2,2]	0,011	SI
Sural	[0..19]vs[20-59]	0,849	[0,384..1,313]	0,001	SI
	[0..19]vs[60-80]	0,841	[0,279..1,405]	0,004	SI
	[20..59]vs[60-80]	-0,008	[-0,517..0,501]	0,975	NO

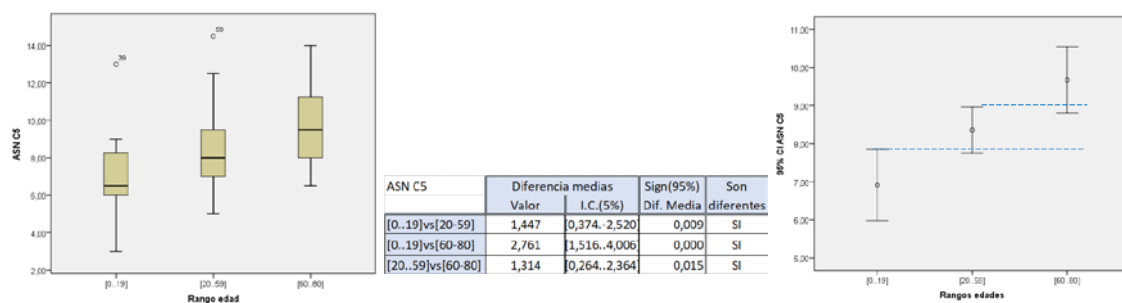
**Valor:** Valor de la diferencia de los valores medios del ASN entre dos grupos de edad.

**I.C.(95%):** Intervalo de confianza para un nivel del 95% de la diferencia entre los valores medios de grupos de edad.

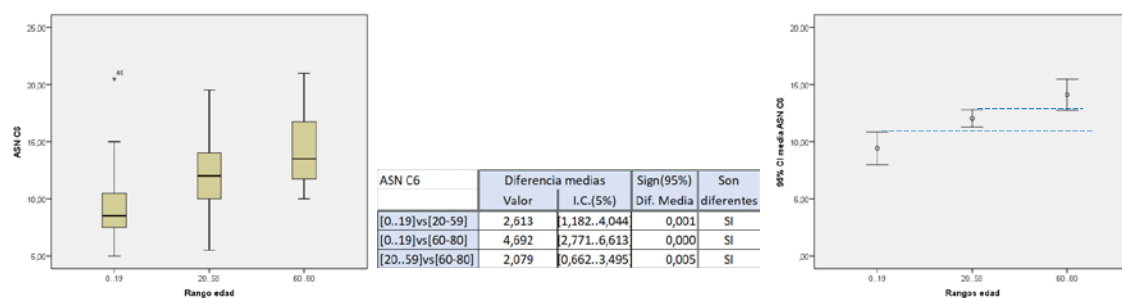
**Sign(95%):** Significación estadística de la comparación entre los valores medios por grupos.

**Son diferentes:** La diferencia de los valores medios de los ASN de los dos grupos de edad son estadísticamente significativas.

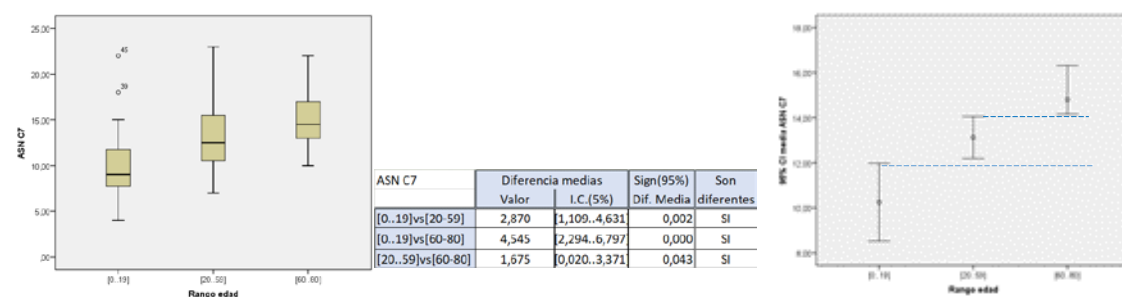
### Comparación de las medias de ASN C5 por rangos de edad.



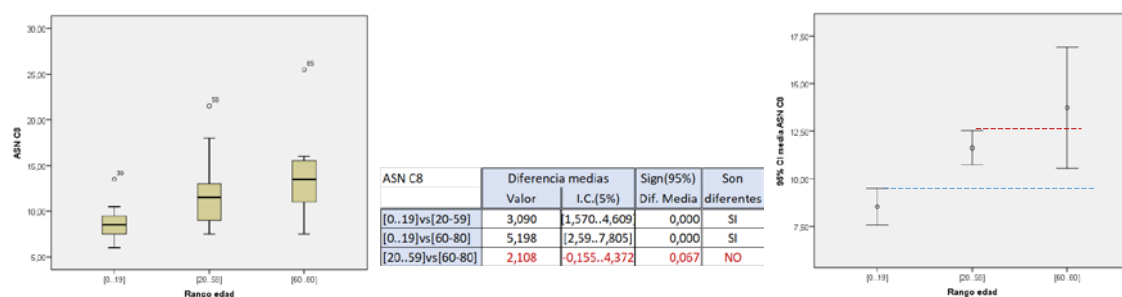
### Comparación de las medias de ASN C6 por rangos de edad.



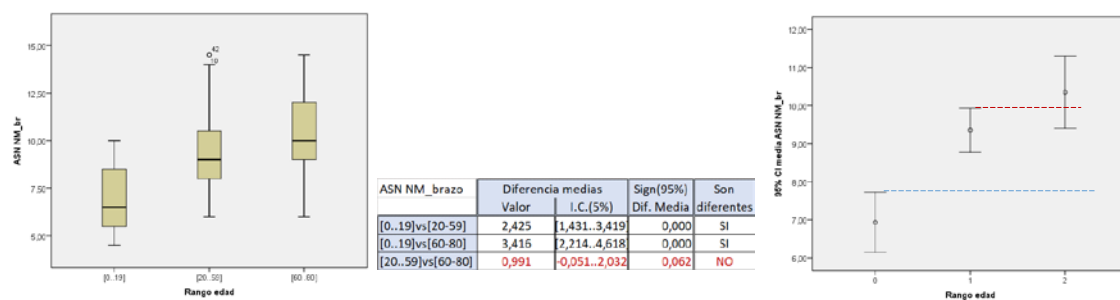
### Comparación de las medias de ASN C7 por rangos de edad.



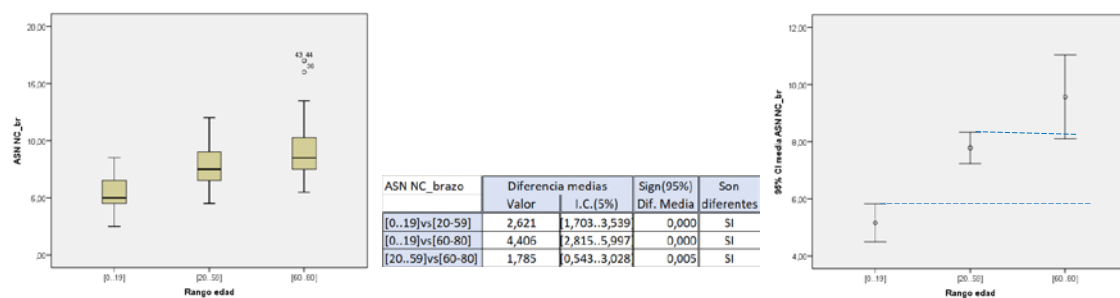
### Comparación de las medias de ASN C8 por rangos de edad.



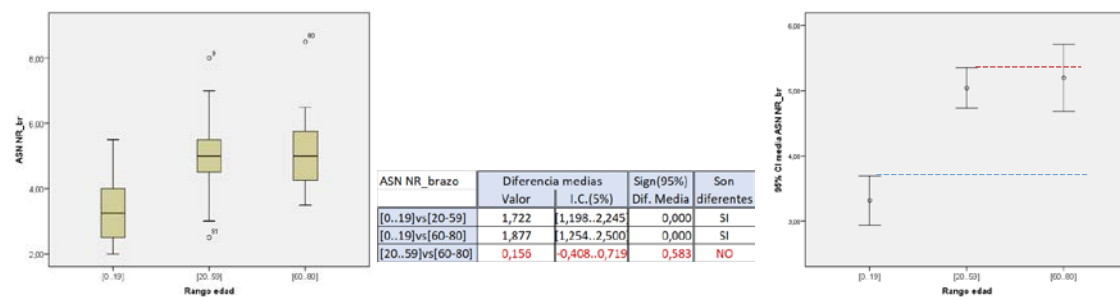
### Comparación de las medias de ASN NM\_brazo por rangos de edad.



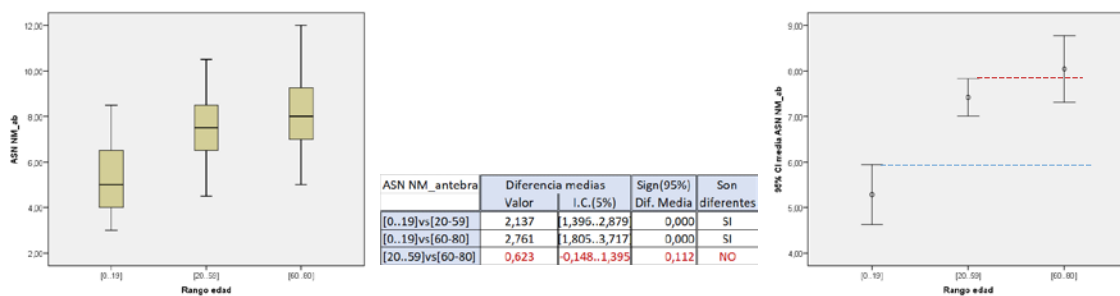
### Comparación de las medias de ASN NC\_brazo por rangos de edad.



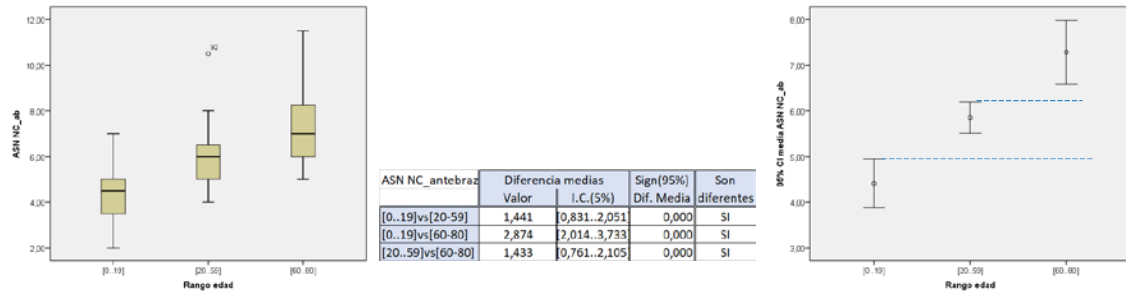
### Comparación de las medias de ASN NR\_brazo por rangos de edad.



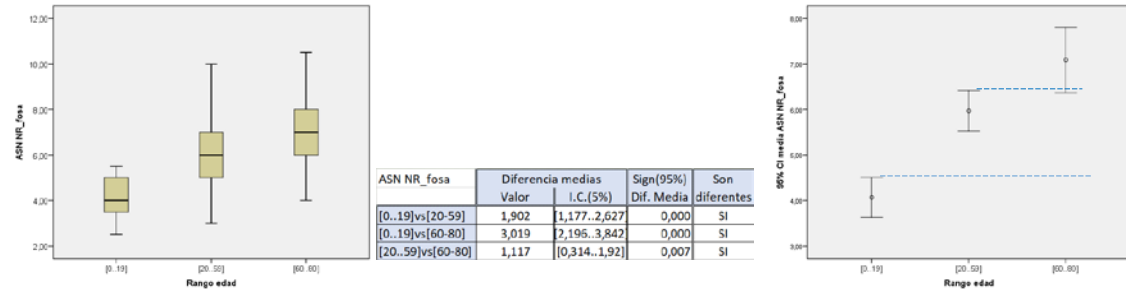
### Comparación de las medias de ASN NM\_antebrazo por rangos de edad.



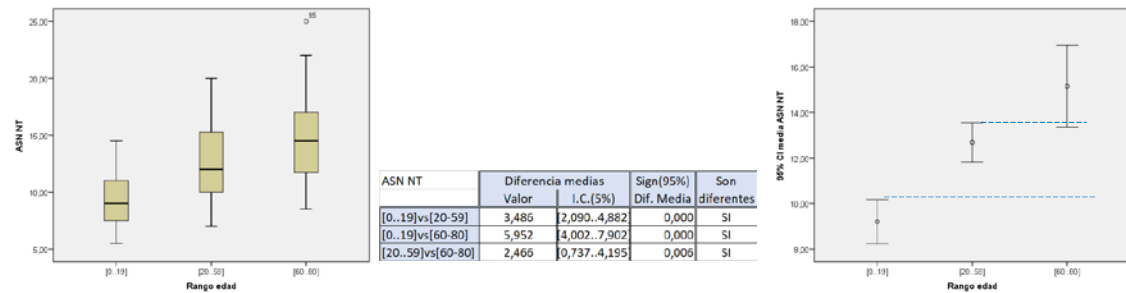
Comparación de las medias de ASN NC\_antebrazo por rangos de edad.



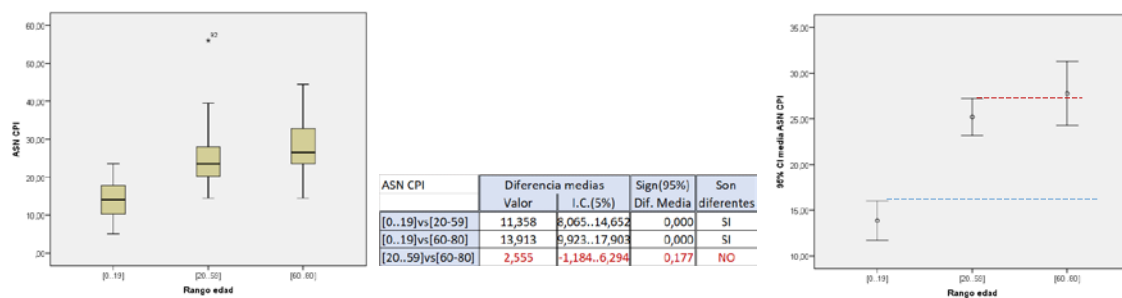
Comparación de las medias de ASN NR\_fosa por rangos de edad.



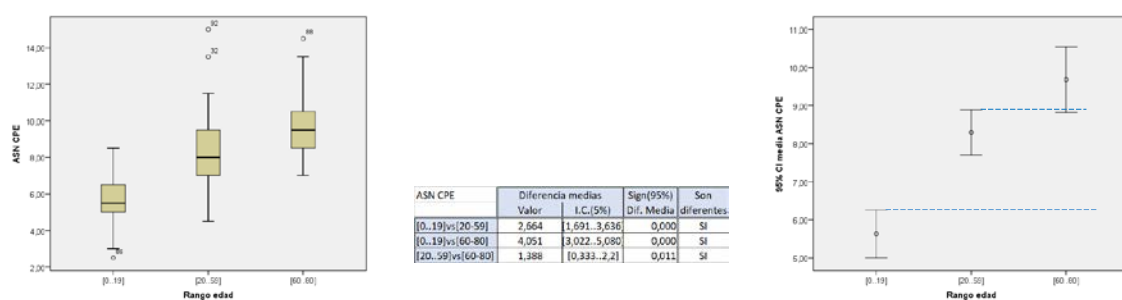
Comparación de las medias de ASN NT por rangos de edad.



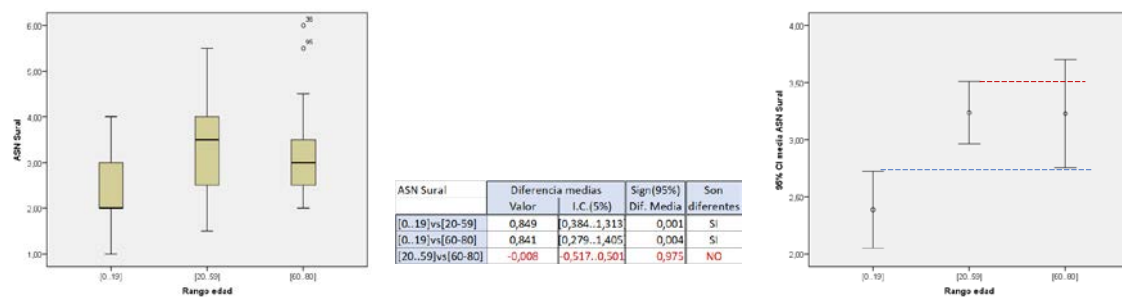
### Comparación de las medias de ASN CPI por rangos de edad.



### Comparación de las medias de ASN CPE por rangos de edad.



### Comparación de las medias de ASN Sural por rangos de edad.





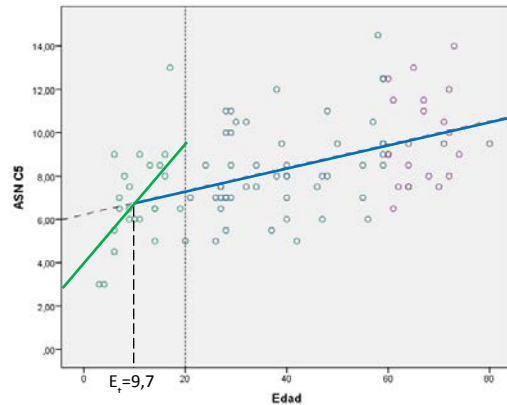
#### A4.II.2.2 Tasas de crecimiento del ASN con la edad por rangos edad.

En la Tabla A4.II.5 y en la Figura A4.II.3 de esta sección, se muestran los resultados de ajustar por regresión lineal la dependencia del ASN de los nervios del mapa neural de la edad en los dos rangos de edad Crecimiento [0..19] y Madurez [20..80].

**Tabla A4.II.5: Tasas de crecimiento del ASN por rangos de edad.**

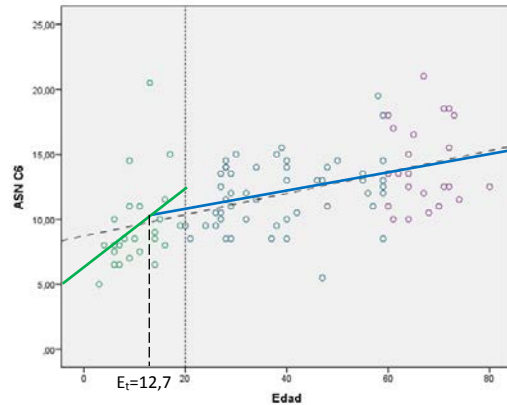
ASN	[0..19] años				Edad	[20..80] años			
	R2	$\alpha_{ASN/año}$	I.C.(95%) $\alpha$	Sign. A	Trans.	R2	$\alpha_{ASN/año}$	I.C.(95%) $\alpha$	Sign. A
C5	0,311	0,271	[0,088..0,455]	0,006	9,9	0,175	0,054	[0,026..0,082]	0,000
C6	0,155	0,297	[0,009..0,603]	0,047	13,1	0,160	0,070	[0,032..0,109]	0,000
C7	0,224	0,434	[0,077..0,792]	0,020	11,8	0,149	0,078	[0,033..0,122]	0,001
C8	0,296	0,247	[0,037..0,456]	0,024	15,4	0,106	0,078	[0,015..0,141]	0,016
NM_brazo	0,49	0,271	[0,142..0,4]	0,000	17,5	0,051	0,028	[-0,001..0,057]	0,057
NC_brazo	0,455	0,219	[0,107..0,331]	0,001	16,8	0,144	0,058	[0,025..0,092]	0,001
NR_brazo	0,418	0,120	[0,054..0,186]	0,001	24,8	0,002	0,003	[-0,013..0,018]	0,735
NM_antebrazo	0,414	0,203	[0,094..0,313]	0,001	20,3	0,012	0,010	[-0,011..0,032]	0,352
NC_antebrazo	0,335	0,151	[0,052..0,251]	0,005	13,1	0,241	0,043	[0,025..0,062]	0,000
NR_fosa	0,311	0,119	[0,036..0,201]	0,007	23,6	0,081	0,028	[0,006..0,051]	0,015
NT	0,285	0,272	[0,086..0,458]	0,006	16,1	0,149	0,083	[0,036..0,13]	0,001
CPI	0,584	0,839	[0,518..1,16]	0,000	21,5	0,064	0,113	[0,011..0,214]	0,030
CPE	0,32	0,181	[0,061..0,301]	0,005	17,7	0,213	0,060	[0,033..0,088]	0,000
Sural	0,182	0,075	[0,001..0,148]	0,048	20,9	0,004	0,004	[-0,011..0,018]	0,612

*Aproximación lineal de ASN C5 vs edad en los rangos [0..19] y [20..80] años.*



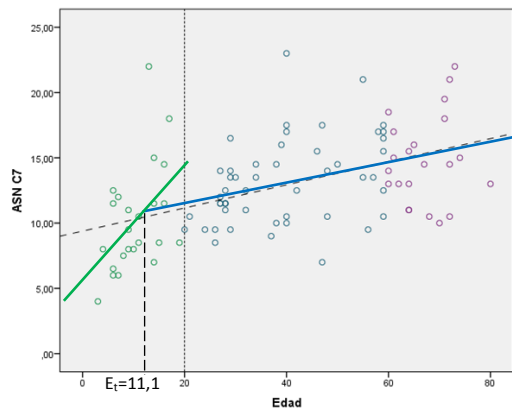
ASN C5	R <sup>2</sup>	$\alpha_{ASN/año}$	I.C.(95%) $\alpha$	Sign. A	E <sub>1</sub>
[0..19] años	0,311	0,271	[0,088..0,455]	0,006	9,7
[20..80] años	0,175	0,054	[0,026..0,082]	0,000	

*Aproximación lineal de ASN C6 vs edad en los rangos [0..19] y [20..80] años.*



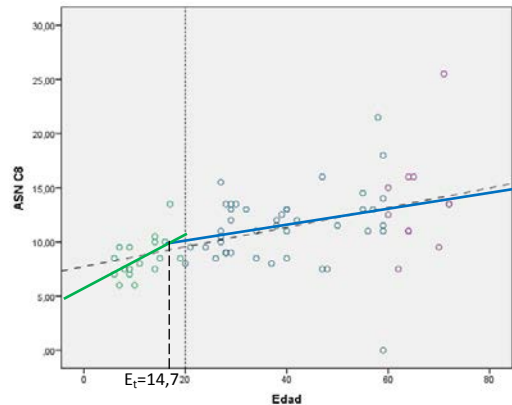
ASN C6	R <sup>2</sup>	$\alpha_{ASN/año}$	I.C.(95%) $\alpha$	Sign. A	E <sub>1</sub>
[0..19] años	0,155	0,297	[0,009..0,603]	0,047	12,7
[20..80] años	0,160	0,070	[0,032..0,109]	0,000	

Aproximación lineal de ASN C6 vs edad en los rangos [0..19] y [20..80] años.



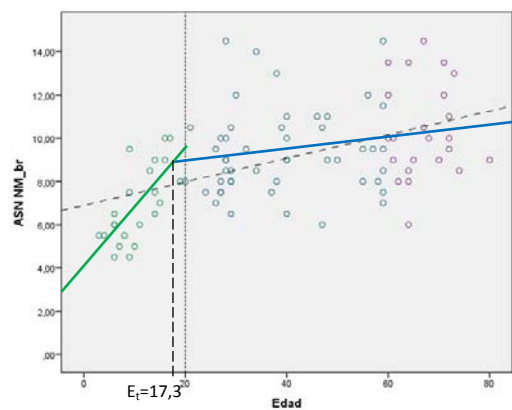
ASN C7	R <sup>2</sup>	αASN/año	I.C.(95%) α	Sign. A	E <sub>t</sub>
[0..19] años	0,224	0,434	[0,077..0,792]	0,020	11,1
[20..80] años	0,149	0,078	[0,033..0,122]	0,001	

Aproximación lineal de ASN C8 vs edad en los rangos [0..19] y [20..80] años.



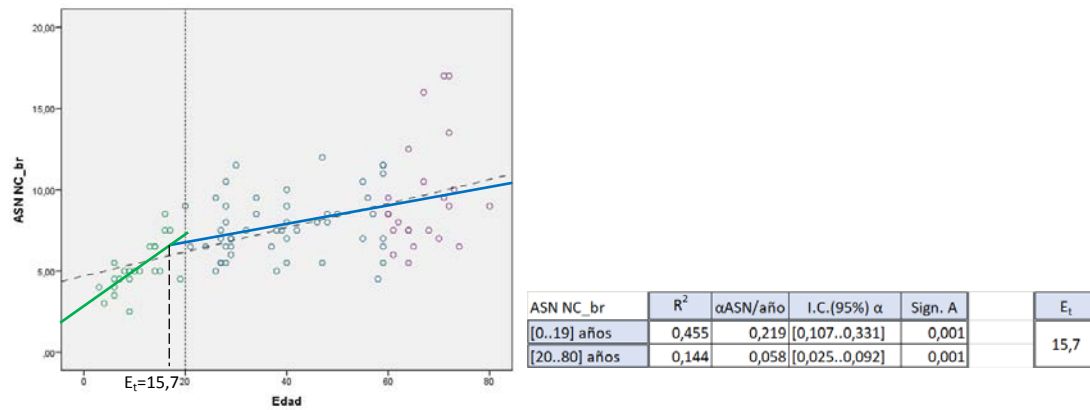
ASN C8	R <sup>2</sup>	αASN/año	I.C.(95%) α	Sign. A	E <sub>t</sub>
[0..19] años	0,296	0,247	[0,037..0,456]	0,000	14,7
[20..80] años	0,106	0,078	[0,015..0,141]	0,016	

Aproximación lineal de ASN NM\_br vs edad en rangos [0..19] y [20..80] años.

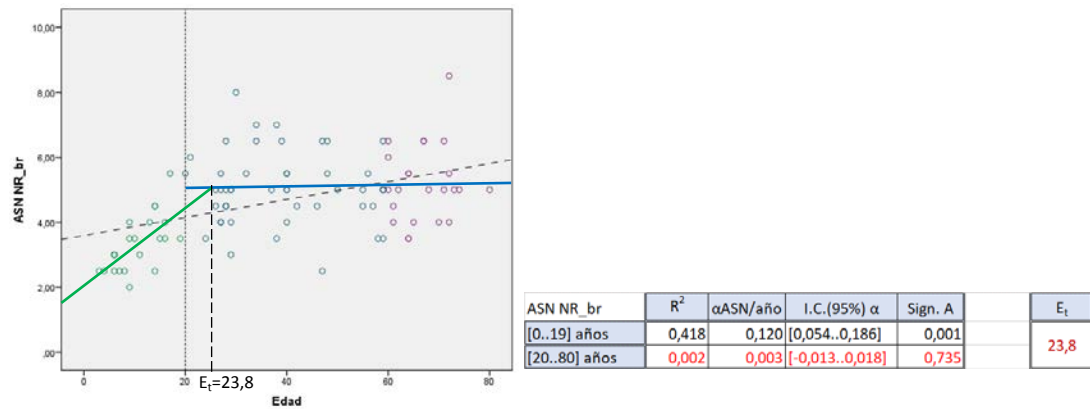


ASN NM_br	R <sup>2</sup>	αASN/año	I.C.(95%) α	Sign. A	Trans.
[0..19] años	0,490	0,271	[0,0,142..0,4]	0,000	17,3
[20..80] años	0,051	0,028	[-0,001..0,057]	0,057	

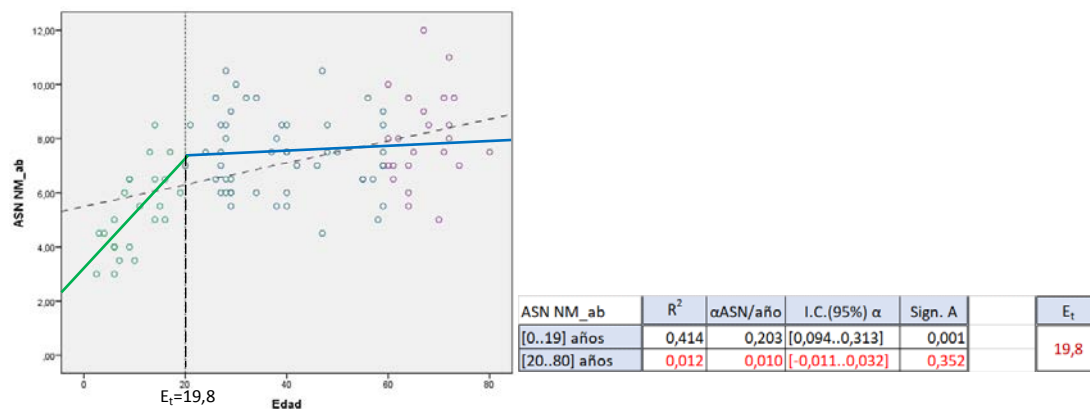
Aproximación lineal de ASN NC\_br vs edad en rangos [0..19] y [20..80] años.



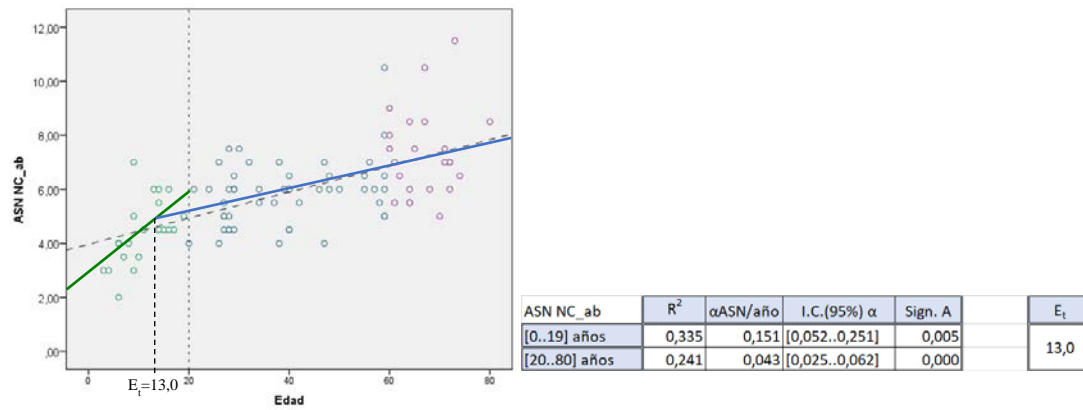
Aproximación lineal de ASN NR\_br vs edad en rangos [0..19] y [20..80] años.



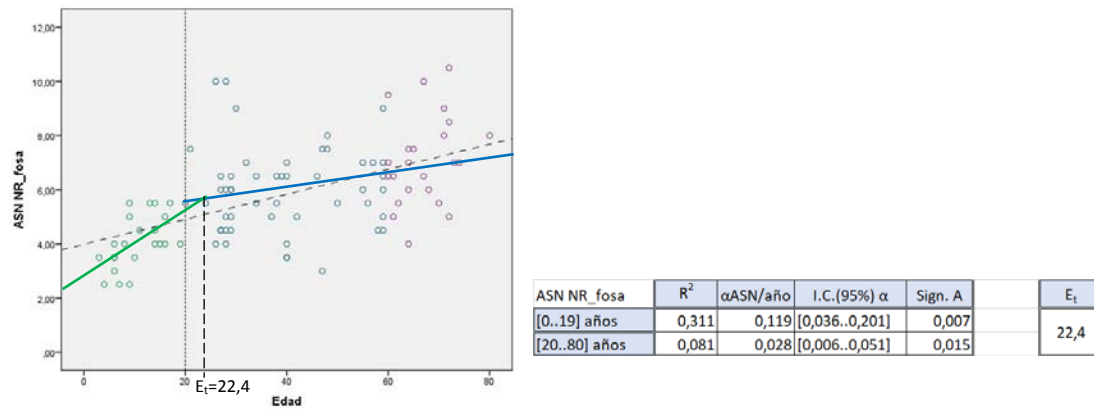
Aproximación lineal de ASN NM\_ab vs edad en rangos [0..19] y [20..80] años.



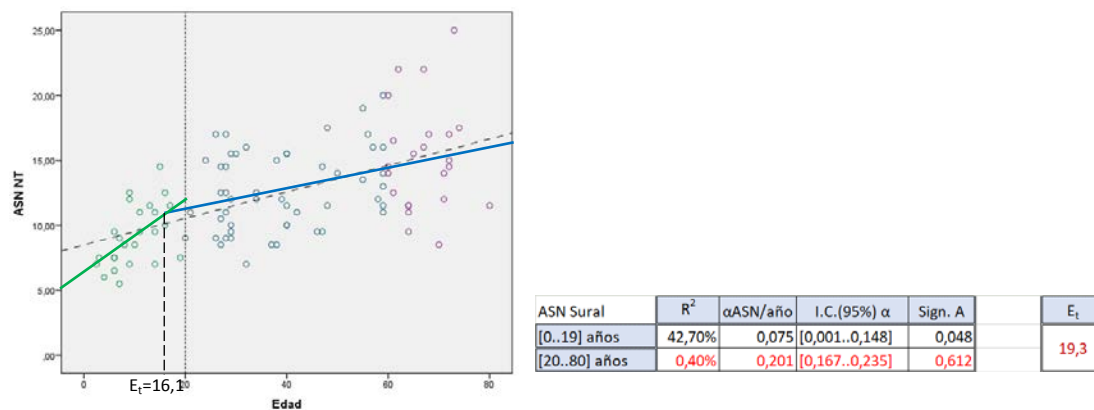
Aproximación lineal de ASN NC\_ab vs edad en rangos [0..19] y [20..80] años.



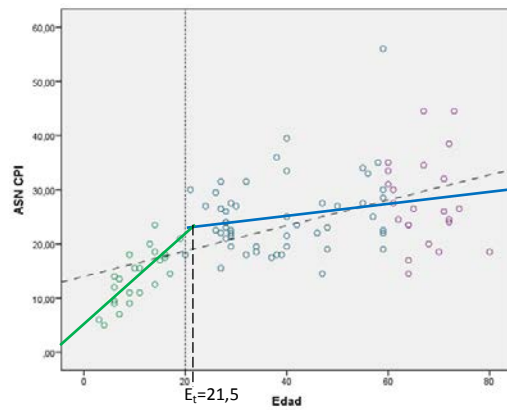
Aproximación lineal de ASN NR\_fosa vs edad en rangos [0..19] y [20..80] años.



Aproximación lineal de ASN NT vs edad en rangos [0..19] y [20..80] años.

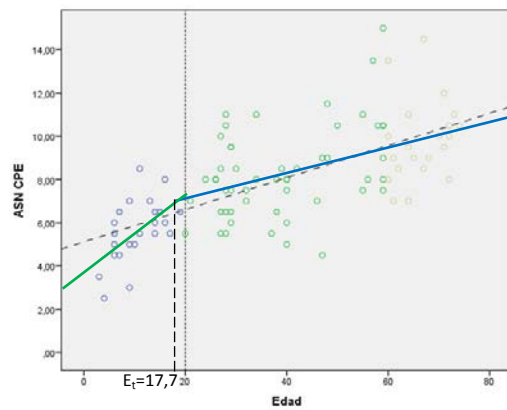


Aproximación lineal de ASN CPI vs edad en rangos [0..19] y [20..80] años.



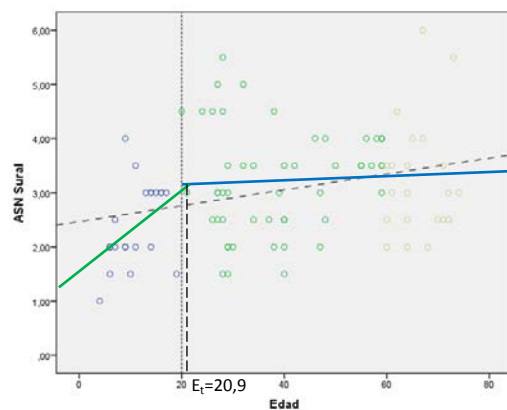
ASN CPI	R2	$\alpha$ ASN/año	I.C.(95%) $\alpha$	Sign. A		$E_t$
[0..19] años	0,584	0,839	[0,518..1,160]	0,000		21,5
[20..80] años	0,064	0,113	[0,011..0,214]	0,030		

Aproximación lineal de ASN CPE vs edad en rangos [0..19] y [20..80] años.



ASN CPE	R2	$\alpha$ ASN/año	I.C.(95%) $\alpha$	Sign. A		$E_t$
[0..19] años	0,320	0,181	[0,061..0,301]	0,005		17,7
[20..80] años	0,213	0,060	[0,033..0,088]	0,000		

Aproximación lineal de ASN Sural vs edad en rangos [0..19] y [20..80] años.



ASN Sural	R2	$\alpha$ ASN/año	I.C.(95%) $\alpha$	Sign. A		$E_t$
[0..19] años	0,182	0,075	[0,001..0,148]	0,048		20,9
[20..80] años	0,004	0,004	[-0,011..0,018]	0,612		



## Anexo 4.III

### A4.III Comparación entre grupos con patología CMT1A y SGB respecto de grupo de control.

#### A4.III.1 Comparación ASN del grupo CMT1A con el grupo de control.

Tabla A4.III.1: Comparación de grupo CMT1A y el grupo de control por las diferencias de las medias

ASN	N <sub>SGB</sub> /N <sub>Normal</sub>	Diferencia de las medias			T. tStudent	MannWhitne	Son
CMT1A vs Normal		Valor	Valor (%)	IC(95%)	Sign(95%)	Sign(95%)	diferentes
C5	27/98	6,734	80,84%	[5,490..7,979]	0,000	0,085	SI
C6	28/98	12,250	103,11%	[10,267..14,233]	0,000	0,000	SI
C7	27/97	14,471	113,14%	[12,18116,761]	0,000	0,000	SI
C8	18/77	12,940	117,21%	[10,561..15,320]	0,000	0,868	SI
NM_brazo	27/95	16,096	178,24%	[13,202..18,989]	0,000	0,003	SI
NC_brazo	27/95	12,784	167,98%	[10,624..15,320]	0,000	0,079	SI
NR_brazo	27/95	6,099	130,32%	[5,068..7,130]	0,000	0,062	SI
NM_antebrazo	28/96	10,800	152,97%	[8,902..12,698]	0,000	0,624	SI
NC_antebrazo	28/96	7,891	134,67%	[6,541..9,241]	0,000	0,047	SI
NR_fosa	27/95	6,274	108,17%	[5,134..7,414]	0,000	0,008	SI
NT	27/100	14,870	120,11%	[12,509..17,231]	0,000	0,013	SI
CPI	27/97	27,530	119,07%	[22,516..32,543]	0,000	0,244	SI
CPE	26/97	9,295	116,62%	[7,8016..10,788]	0,000	0,003	SI
Sural	26/97	2,070	68,11%	[1,563..2,577]	0,000	0,524	SI

Resultados de la comparación de los grupos CMT1A y de control utilizando la diferencia de las medias

**N<sub>CMT1A</sub>/N<sub>Normal</sub>:** Número de valores del grupo Scmt1a/Número de valores del grupo de control.

**Valor:** Valor de la diferencia de la media del grupo CMT1A y de la media del grupo de control.

**Valor(%):** Valor de la diferencia de las medias (Valor) normalizado por valor medio del grupo normal.

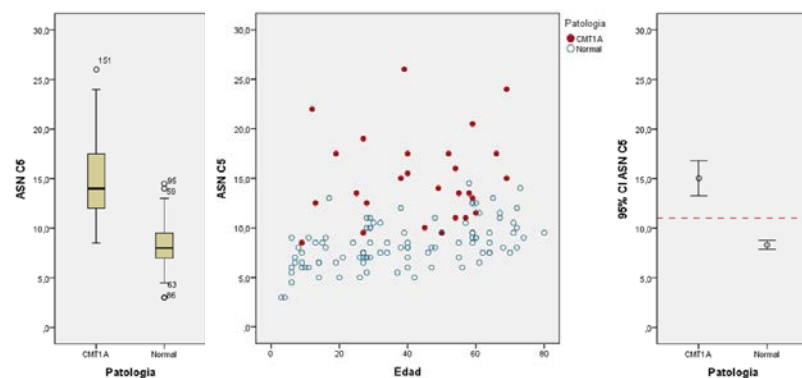
**I.C.(95%):** Intervalo de confianza para un nivel del 95% de la diferencia de las media del grupo CMT1A y de control.

**tStudent (sign 95%):** Significación de la hipótesis: “Ambos grupos tienen la misma media” por una prueba tStudent aplicable si se consideran que ambos grupos tienen una distribución normal.

**Mann-Whitney (sign 95%):** Significación de la hipótesis: “Ambos grupos tienen la misma media” por una prueba Mann-Whitney aplicables si no puede considerarse que los grupos tienen una distribución normal.

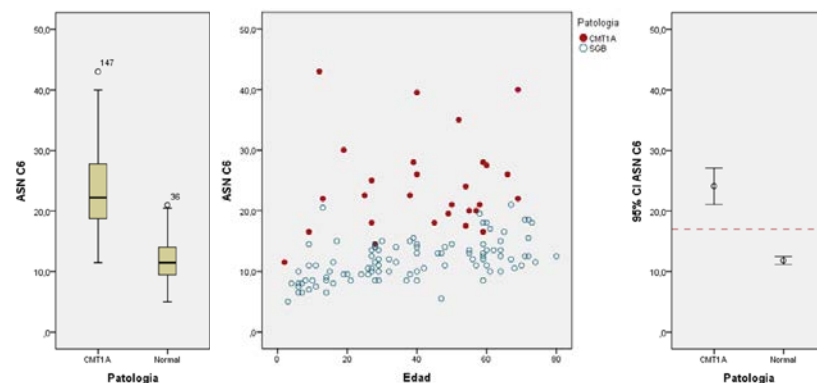
**Son diferentes:** Valoración global sobre si la media del grupo CMT1A y de control son diferentes en base a su ASN.

### Comparación CMT1A vs Normal en ASN C5



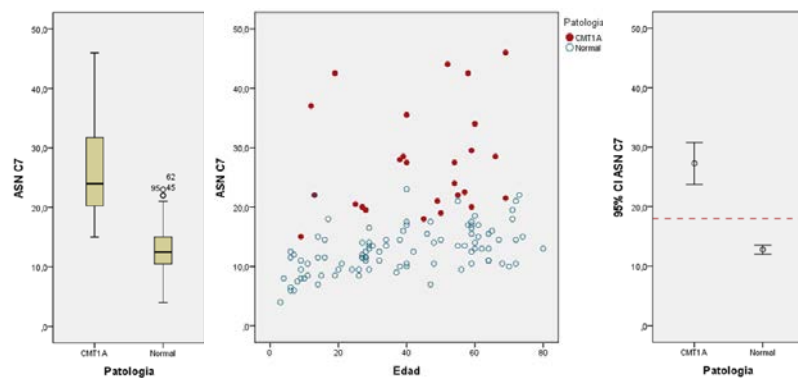
ASN	N <sub>SGB</sub> /N <sub>Normal</sub>	Diferencia de las medias			T. tStudent	MannWhitne	Son diferentes
CMT1A vs Normal		Valor	Valor (%)	IC(95%)	Sign(95%)	Sign(95%)	
C5	27/98	6,734	80,84%	[5,490..7,979]	0,000	0,085	SI

### Comparación CMT1A vs Normal en ASN C6



ASN	N <sub>SGB</sub> /N <sub>Normal</sub>	Diferencia de las medias			T. tStudent	MannWhitne	Son diferentes
CMT1A vs Normal		Valor	Valor (%)	IC(95%)	Sign(95%)	Sign(95%)	
C6	28/98	12,250	103,11%	[10,267..14,233]	0,000	0,000	SI

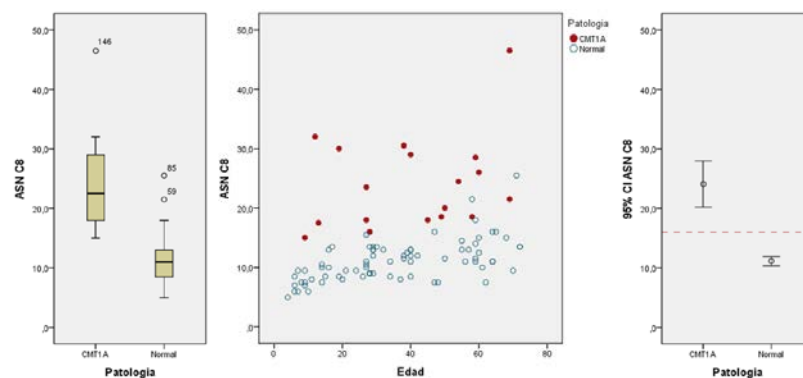
### Comparación CMT1A vs Normal en ASN C7



ASN	N <sub>SGB</sub> /N <sub>Normal</sub>	Diferencia de las medias			T. tStudent	MannWhitne	Son diferentes
CMT1A vs Normal		Valor	Valor (%)	IC(95%)	Sign(95%)	Sign(95%)	
C7	27/97	14,471	113,14%	[12,18116,761]	0,000	0,000	SI

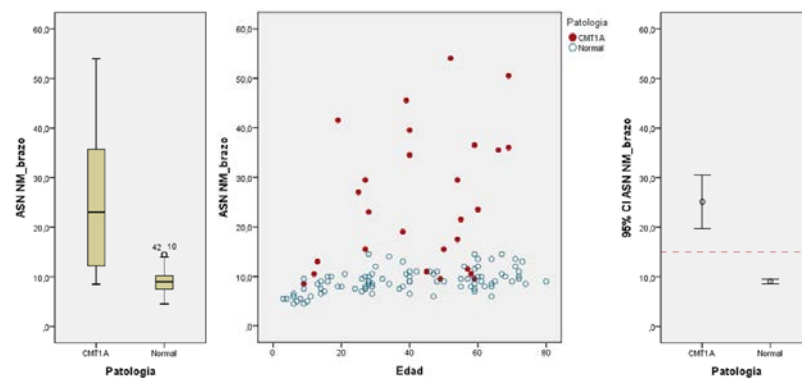


### Comparación CMT1A vs Normal en ASN C8



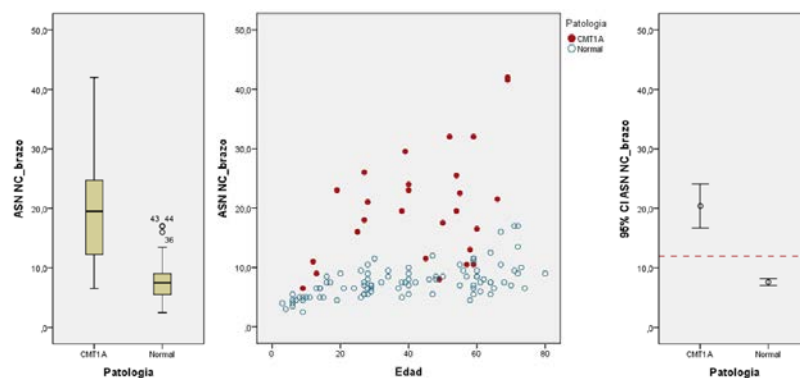
ASN	N <sub>SGB</sub> /N <sub>Normal</sub>	Diferencia de las medias			T. tStudent	MannWhitne	Son diferentes
CMT1A vs Normal		Valor	Valor (%)	IC(95%)	Sign(95%)	Sign(95%)	
C8	18/77	12,940	117,21%	[10,561..15,320]	0,000	0,868	SI

### Comparación CMT1A vs Normal en ASN NM\_brazo



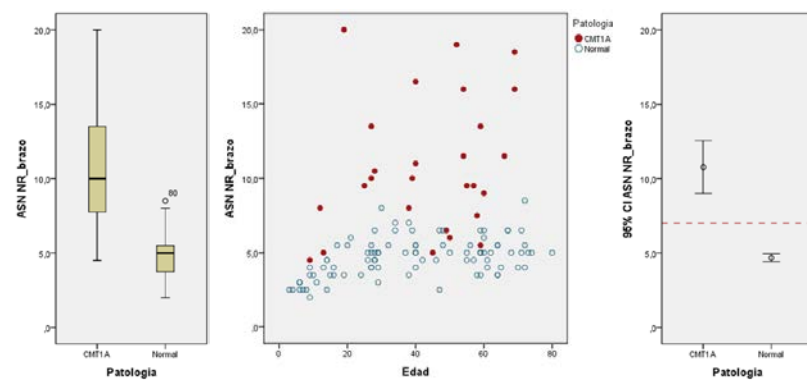
ASN	N <sub>SGB</sub> /N <sub>Normal</sub>	Diferencia de las medias			T. tStudent	MannWhitne	Son diferentes
CMT1A vs Normal		Valor	Valor (%)	IC(95%)	Sign(95%)	Sign(95%)	
NM_brazo	27/95	16,096	178,24%	[13,202..18,989]	0,000	0,003	SI

### Comparación CMT1A vs Normal en ASN NC\_brazo



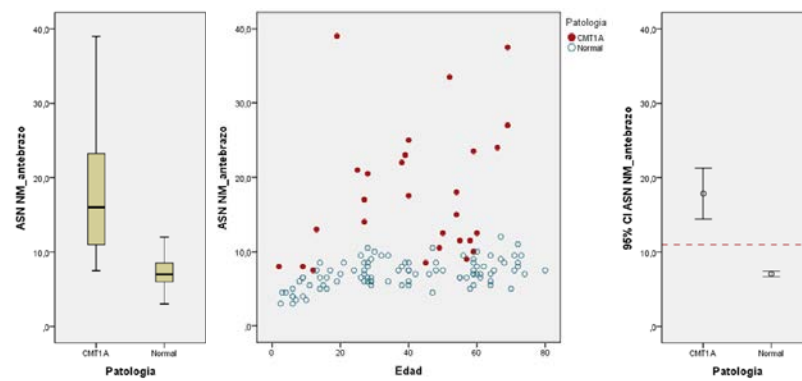
ASN	N <sub>SGB</sub> /N <sub>Normal</sub>	Diferencia de las medias			T. tStudent	MannWhitne	Son diferentes
CMT1A vs Normal		Valor	Valor (%)	IC(95%)	Sign(95%)	Sign(95%)	
NC_brazo	27/95	12,784	167,98%	[10,624..15,320]	0,000	0,079	SI

### Comparación CMT1A vs Normal en ASN NR\_brazo



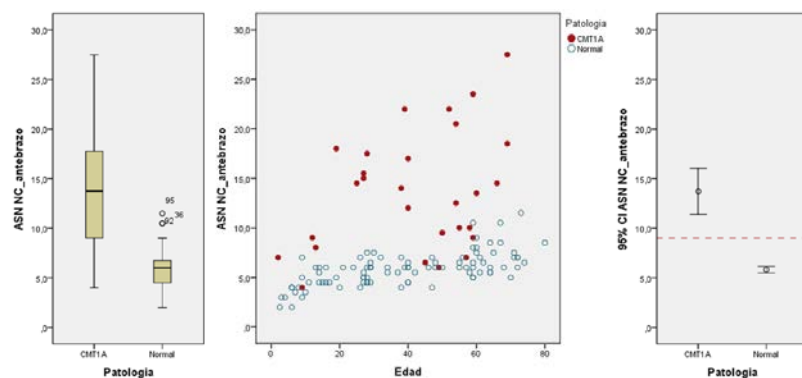
ASN	$N_{SGB}/N_{Normal}$	Diferencia de las medias			T. tStudent	MannWhitne	Son diferentes
CMT1A vs Normal		Valor	Valor (%)	IC(95%)	Sign(95%)	Sign(95%)	
NR_brazo	27/95	6,099	130,32%	[5,068..7,130]	0,000	0,062	SI

### Comparación CMT1A vs Normal en ASN NM\_antebrazo



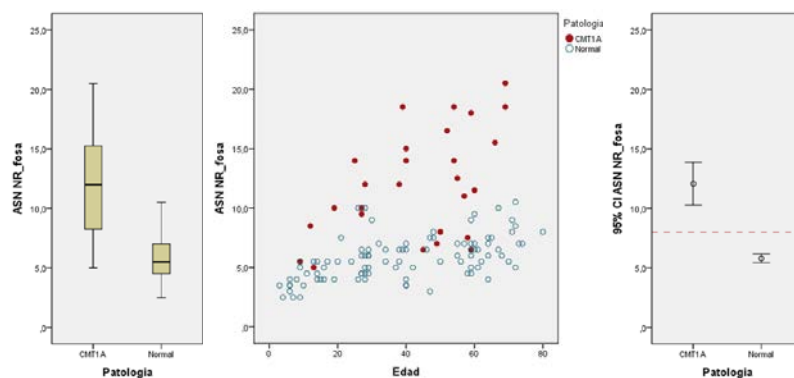
ASN	$N_{SGB}/N_{Normal}$	Diferencia de las medias			T. tStudent	MannWhitne	Son diferentes
CMT1A vs Normal		Valor	Valor (%)	IC(95%)	Sign(95%)	Sign(95%)	
NM_antebrazo	28/96	10,800	152,97%	[8,902..12,698]	0,000	0,624	SI

### Comparación CMT1A vs Normal en ASN NC\_antebrazo



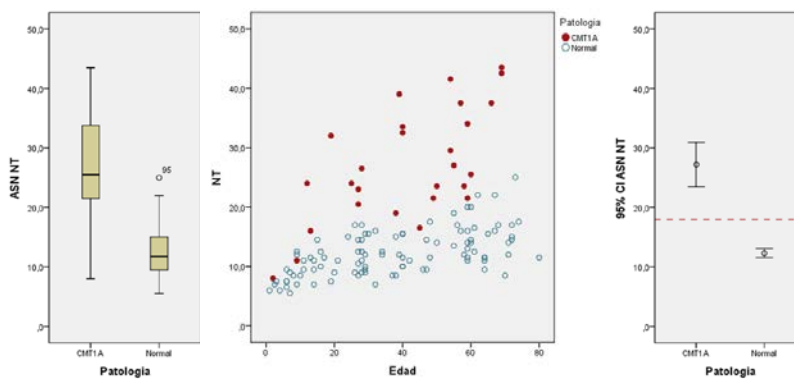
ASN	$N_{SGB}/N_{Normal}$	Diferencia de las medias			T. tStudent	MannWhitne	Son diferentes
CMT1A vs Normal		Valor	Valor (%)	IC(95%)	Sign(95%)	Sign(95%)	
NC_antebrazo	28/96	7,891	134,67%	[6,541..9,241]	0,000	0,047	SI

### Comparación CMT1A vs Normal en ASN NR\_fosa



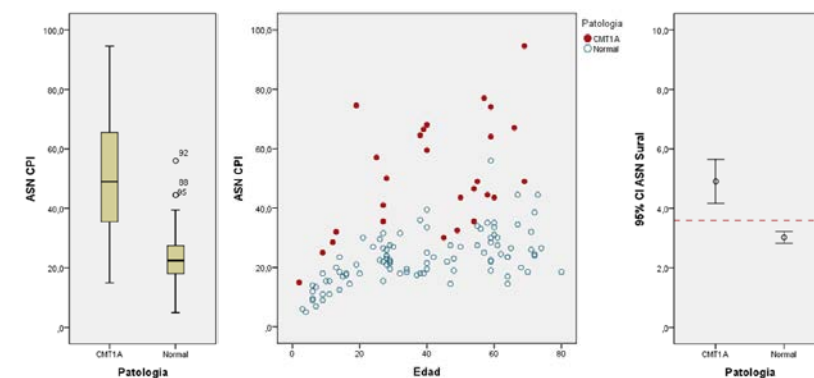
ASN	N <sub>SGB</sub> /N <sub>Normal</sub>	Diferencia de las medias			T. tStudent	MannWhitne	Son diferentes
CMT1A vs Normal		Valor	Valor (%)	IC(95%)	Sign(95%)	Sign(95%)	
NR_fosa	27/95	6,274	108,17%	[5,134..7,414]	0,000	0,008	SI

### Comparación CMT1A vs Normal en ASN NT



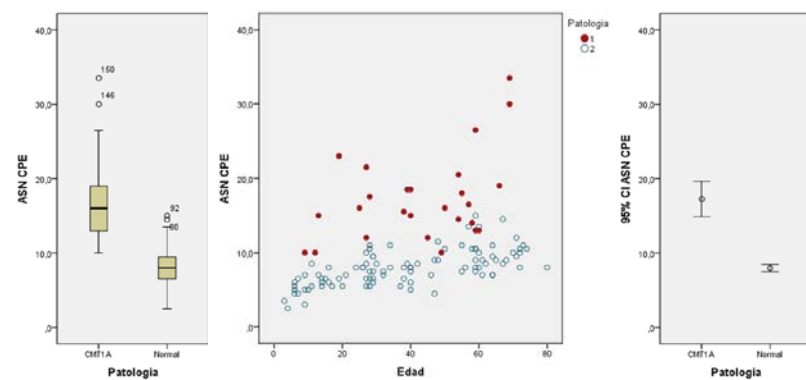
ASN	N <sub>SGB</sub> /N <sub>Normal</sub>	Diferencia de las medias			T. tStudent	MannWhitne	Son diferentes
CMT1A vs Normal		Valor	Valor (%)	IC(95%)	Sign(95%)	Sign(95%)	
NT	27/100	14,870	120,11%	[12,509..17,231]	0,000	0,013	SI

### Comparación CMT1A vs Normal en ASN CPI



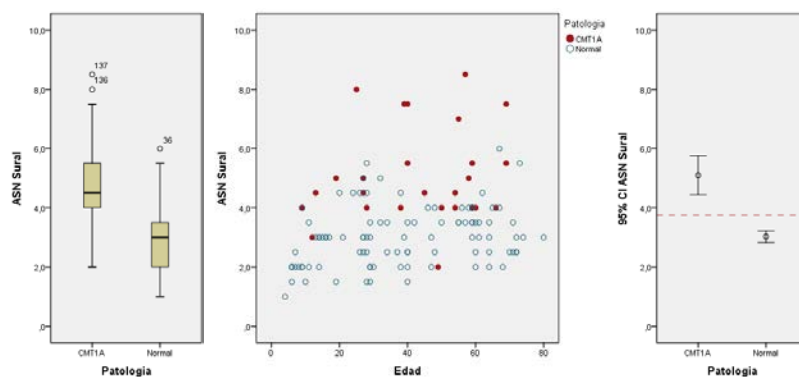
ASN	N <sub>SGB</sub> /N <sub>Normal</sub>	Diferencia de las medias			T. tStudent	MannWhitne	Son diferentes
CMT1A vs Normal		Valor	Valor (%)	IC(95%)	Sign(95%)	Sign(95%)	
CPI	27/97	27,530	119,07%	[22,516..32,543]	0,000	0,244	SI

### Comparación CMT1A vs Normal en ASN CPE



ASN	N <sub>SGB</sub> /N <sub>Normal</sub>	Diferencia de las medias			T. tStudent	MannWhitn	Son diferentes
CMT1A vs Normal		Valor	Valor (%)	IC(95%)	Sign(95%)	Sign(95%)	
CPE	26/97	9,295	116,62%	[7,8016..10,788]	0,000	0,003	SI

### Comparación CMT1A vs Normal en ASN Sural



ASN	N <sub>SGB</sub> /N <sub>Normal</sub>	Diferencia de las medias			T. tStudent	MannWhitn	Son diferentes
CMT1A vs Normal		Valor	Valor (%)	IC(95%)	Sign(95%)	Sign(95%)	
Sural	26/97	2,070	68,11%	[1,563..2,577]	0,000	0,524	SI

## A4.III.2 Comparación DMF del grupo CMT1A con el grupo de control.

Tabla A4.III.2: Comparación del grupo CMT1A y el grupo de control por las diferencias de las medias del DMF.

DMF	N <sub>SGB</sub> /N <sub>Normal</sub>	Diferencia de las medias			T. tStudent	MannWhitne	Son diferentes
CMT1A vs Normal		Valor	Valor (%)	IC(95%)	Sign(95%)	Sign(95%)	
NM_brazo	13/95	1,360	97,84%	[1,032..1,688]	0,000	0,000	SI
NC_brazo	13/94	1,855	148,37%	[1,587..2,122]	0,000	0,000	SI
NR_brazo	13/95	1,113	76,77%	[0,851..1,375]	0,000	0,000	SI
NM_antebrazo	13/95	0,711	81,75%	[0,562..0,860]	0,000	0,000	SI
NC_antebrazo	13/95	0,904	115,92%	[0,744..1,064]	0,000	0,000	SI
NR_fosa	13/95	0,505	56,13%	[0,354..0,656]	0,000	0,000	SI
NT	13/99	0,766	87,02%	[0,610..0,922]	0,000	0,000	SI
CPI	13/97	1,207	96,59%	[1,022..1,393]	0,000	0,000	SI
CPE	13/97	1,674	128,76%	[1,419..1,928]	0,000	0,000	SI

Resultados de la comparación de los grupos CMT1A y de control utilizando la diferencia de las medias

**N<sub>CMT1A</sub>/N<sub>Normal</sub>**: Número de valores del grupo CMT1A/Número de valores del grupo de control.

**Valor**: Valor de la diferencia de la media del grupo CMT1A y de la media del grupo de control.

**Valor(%)**: Valor de la diferencia de las medias (Valor) normalizado por valor medio del grupo normal.

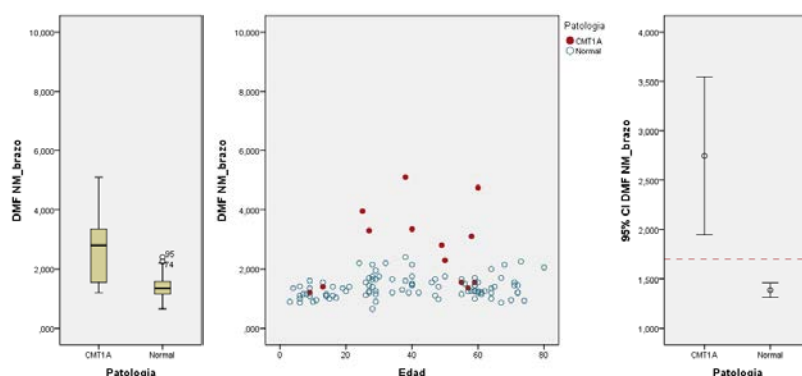
**I.C.(95%)**: Intervalo de confianza para un nivel del 95% de la diferencia de las media del grupo CMT1A y de control.

**tStudent (sign 95%)**: Significación de la hipótesis: “Ambos grupos tienen la misma media” por una prueba tStudent aplicable si se consideran que ambos grupos tienen una distribución normal.

**Mann-Whitney (sign 95%)**: Significación de la hipótesis: “Ambos grupos tienen la misma media” por una prueba Mann-Whitney aplicables si no puede considerarse que los grupos tienen una distribución normal.

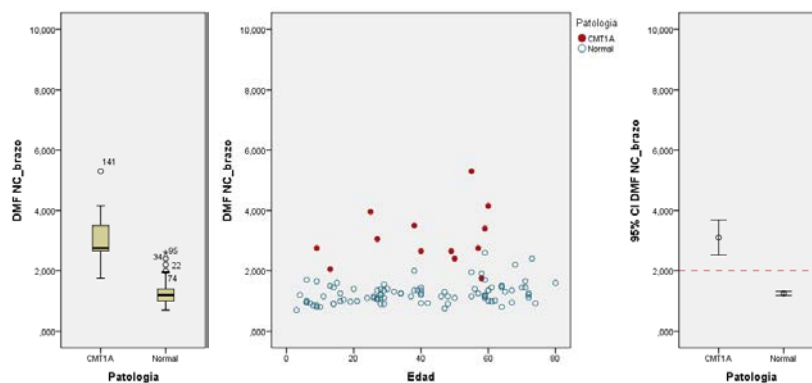
**Son diferentes**: Valoración global sobre si la media del grupo CMT1A y de control son diferentes en base DMF.

### Comparación CMT1A vs Normal en DMF NM\_brazo



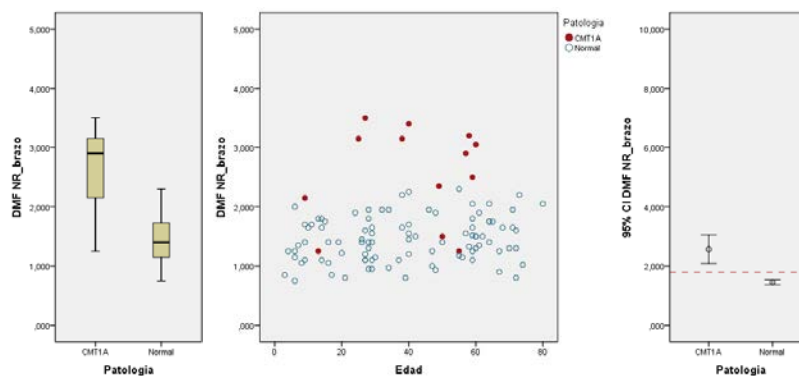
DMF	N <sub>SGB</sub> /N <sub>Normal</sub>	Diferencia de las medias			T. tStudent	MannWhitne	Son diferentes
CMT1A vs Normal		Valor	Valor (%)	IC(95%)	Sign(95%)	Sign(95%)	
NM_brazo	13/95	1,360	97,84%	[1,032..1,688]	0,000	0,000	SI

### Comparación CMT1A vs Normal en DMF NC\_brazo



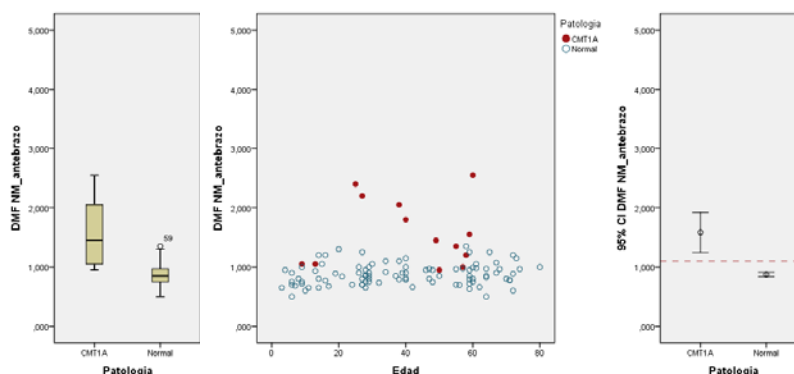
DMF	CMT1A vs Normal	$N_{SGB}/N_{Normal}$	Diferencia de las medias			T. tStudent Sign(95%)	MannWhitn Sign(95%)	Son diferentes
			Valor	Valor (%)	IC(95%)			
NC_brazo		13/94	1,855	148,37%	[1,587..2,122]	0,000	0,000	SI

### Comparación CMT1A vs Normal en DMF NR\_brazo



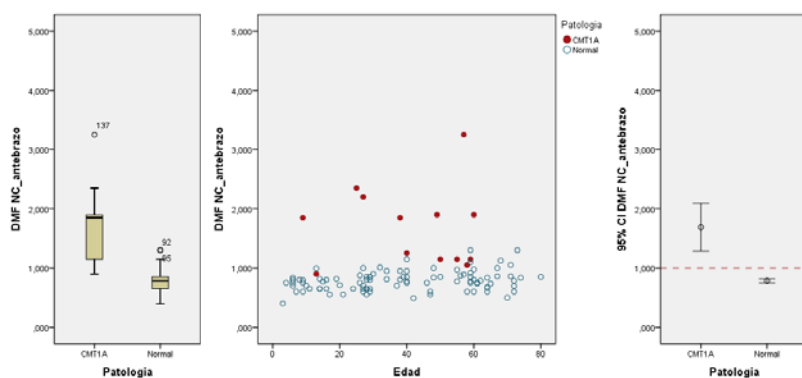
DMF	CMT1A vs Normal	$N_{SGB}/N_{Normal}$	Diferencia de las medias			T. tStudent Sign(95%)	MannWhitn Sign(95%)	Son diferentes
			Valor	Valor (%)	IC(95%)			
NR_brazo		13/95	1,113	76,77%	[0,851..1,375]	0,000	0,000	SI

### Comparación CMT1A vs Normal en DMF NM\_antebrazo



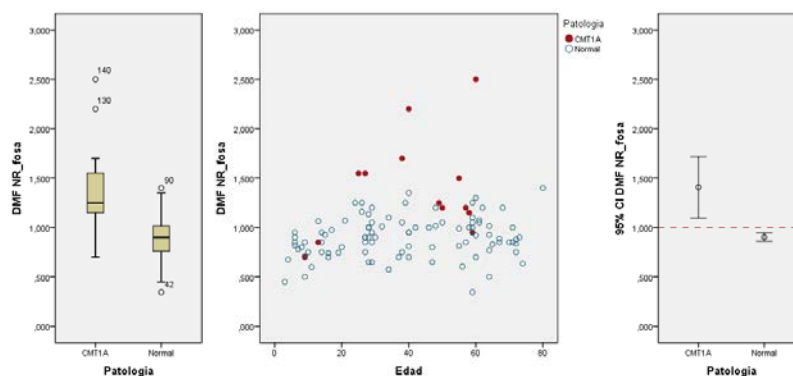
DMF	CMT1A vs Normal	$N_{SGB}/N_{Normal}$	Diferencia de las medias			T. tStudent Sign(95%)	MannWhitn Sign(95%)	Son diferentes
			Valor	Valor (%)	IC(95%)			
NM_antebrazo		13/95	0,711	81,75%	[0,562..0,860]	0,000	0,000	SI

### Comparación CMT1A vs Normal en DMF NC\_antebrazo



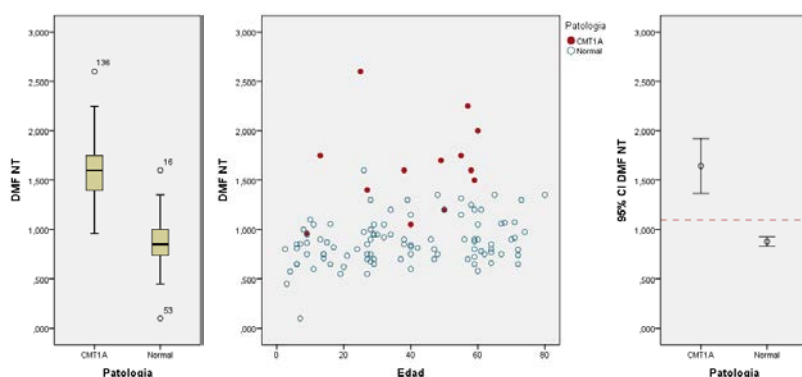
DMF	N <sub>SGB</sub> /N <sub>Normal</sub>	Diferencia de las medias			T. tStudent	MannWhitne	Son diferentes
CMT1A vs Normal		Valor	Valor (%)	IC(95%)	Sign(95%)	Sign(95%)	
NC_antebrazo	13/95	0,904	115,92%	[0,744..1,064]	0,000	0,000	SI

### Comparación CMT1A vs Normal en DMF NR\_fosa



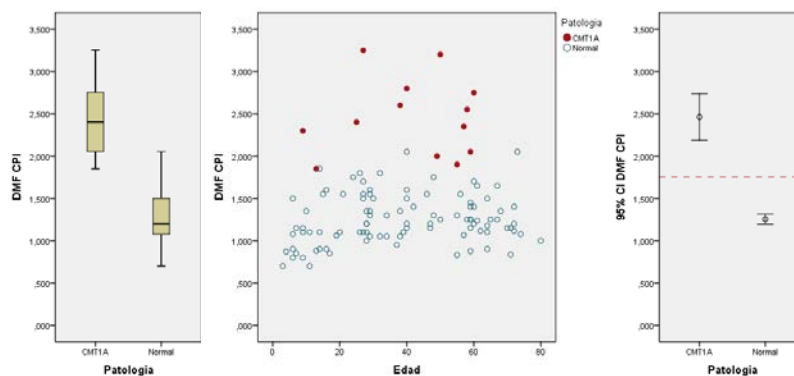
DMF	N <sub>SGB</sub> /N <sub>Normal</sub>	Diferencia de las medias			T. tStudent	MannWhitne	Son diferentes
CMT1A vs Normal		Valor	Valor (%)	IC(95%)	Sign(95%)	Sign(95%)	
NR_fosa	13/95	0,505	56,13%	[0,354..0,656]	0,000	0,000	SI

### Comparación CMT1A vs Normal en DMF NT



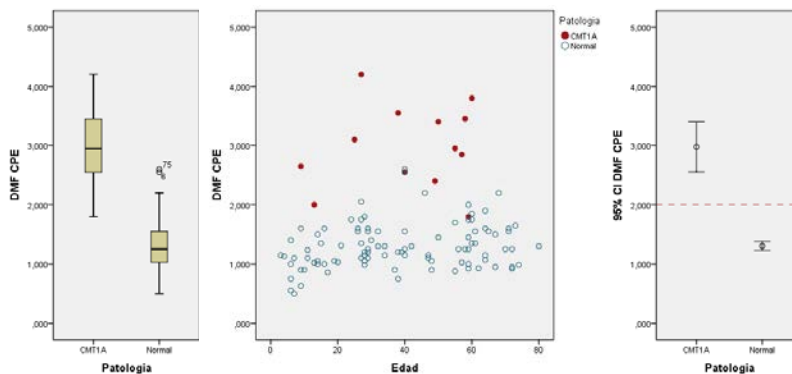
DMF	N <sub>SGB</sub> /N <sub>Normal</sub>	Diferencia de las medias			T. tStudent	MannWhitne	Son diferentes
CMT1A vs Normal		Valor	Valor (%)	IC(95%)	Sign(95%)	Sign(95%)	
NT	13/99	0,766	87,02%	[0,610..0,922]	0,000	0,000	SI

### Comparación CMT1A vs Normal en DMF CPI



DMF	$N_{SGB}/N_{Normal}$	Diferencia de las medias			T. tStudent	MannWhitne	Son diferentes
CMT1A vs Normal		Valor	Valor (%)	IC(95%)	Sign(95%)	Sign(95%)	
CPI	13/97	1,207	96,59%	[1,022..1,393]	0,000	0,000	SI

### Comparación CMT1A vs Normal en DMF CPE



DMF	$N_{SGB}/N_{Normal}$	Diferencia de las medias			T. tStudent	MannWhitne	Son diferentes
CMT1A vs Normal		Valor	Valor (%)	IC(95%)	Sign(95%)	Sign(95%)	
CPE	13/97	1,674	128,76%	[1,419..1,928]	0,000	0,000	SI



### A4.III.3 Comparación ASN del grupo SGB con el grupo de control.

Para conseguir que ambos grupos correspondan al mismo rango de edades, se consideran sólo los casos con edad mayor e igual a 19 años del grupo de control.

Tabla A4.III.3: Comparación del grupo SGB y el grupo de control por la diferencia de las medias del ASN.

ASN SGB vs Normal	N <sub>SGB</sub> /N <sub>Normal</sub>	Diferencia de las medias			T. tStudent Sign(95%)	MannWhitney Sign(95%)	Son diferentes
		Valor	Valor (%)	IC(95%)			
C5	27/75	1,351	16,22%	[-0,086..2,788]	0,065	0,085	Casi SI
C6	27/75	3,949	33,24%	[1,720..6,178]	0,001	0,000	SI
C7	27/74	7,298	57,06%	[4,141..10,454]	0,000	0,000	SI
C8	28/74	1,204	10,91%	[-2,431..2,379]	0,983	0,868	NO
NM_brazo	28/74	1,831	20,28%	[0,593..3,069]	0,005	0,003	SI
NC_brazo	26/74	1,120	14,72%	[-0,117..2,358]	0,076	0,079	Casi SI
NR_brazo	28/74	0,848	18,12%	[0,012..1,683]	0,047	0,062	Casi SI
NM_antebrazo	28/74	0,138	1,95%	[-0,521..0,796]	0,679	0,624	NO
NC_antebrazo	26/74	0,827	14,12%	[0,086..1,561]	0,029	0,047	SI
NR_fosa	27/75	1,325	22,89%	[0,277..2,372]	0,015	0,008	SI
NT	26/75	3,312	26,75%	[1,269..5,355]	0,002	0,013	SI
CPI	26/75	3,547	15,34%	[-0,230..7,326]	0,065	0,244	NO
CPE	26/75	3,481	43,67%	[1,058..5,903]	0,000	0,003	SI
Sural	23/75	-0,141	-4,65%	[-0,946..0,312]	0,532	0,524	NO

Resultados de la comparación de los grupos SGB y de control utilizando la diferencia de las medias

**N<sub>SGB</sub>/N<sub>Normal</sub>**: Número de valores del grupo SGB/Número de valores del grupo de control.

**Valor**: Valor de la diferencia de la media del grupo SGB y de la media del grupo de control.

**Valor(%)**: Valor de la diferencia de las medias (Valor) normalizado por valor medio del grupo normal.

**I.C.(95%)**: Intervalo de confianza para un nivel del 95% de la diferencia de las medias entre grupos.

**tStudent (Sign 95%)**: Significación de la hipótesis: “Ambos grupos tienen la misma media” por una prueba tStudent aplicable si se consideran que ambos grupos tienen una distribución normal.

**Mann-Whitney (Sign 95%)**: Significación de la hipótesis: “Ambos grupos tienen la misma media” por una prueba Mann-Whitney aplicables si no puede considerarse que los grupos tienen una distribución normal.

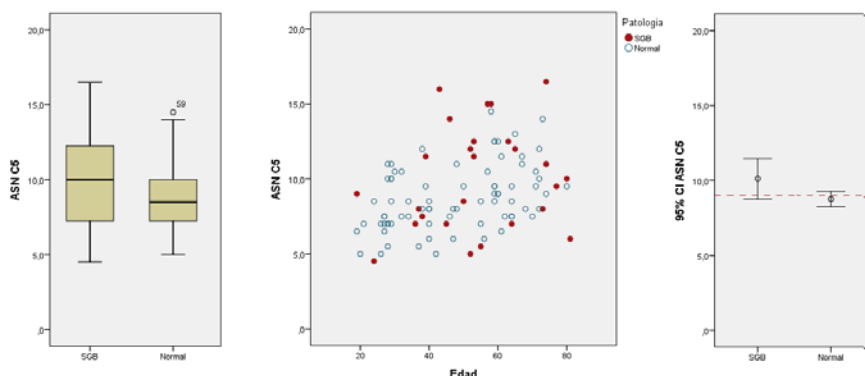
**Son diferentes**: Valoración global sobre si la media del grupo SGB y de control son diferentes:

**SI**: La diferencia es estadísticamente significativa con el nivel de confianza del 95%

**Casi SI**: La diferencia es estadísticamente significativa con el nivel de confianza del 90%

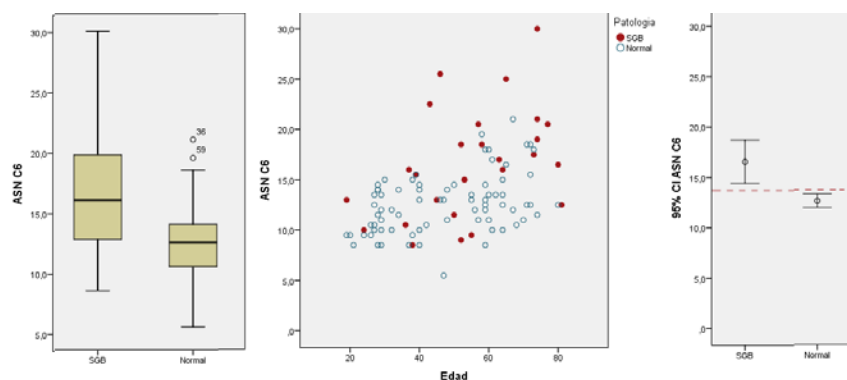
**NO**: La diferencia no es estadísticamente significativa.

### Comparación SGB vs Normal en ASN C5



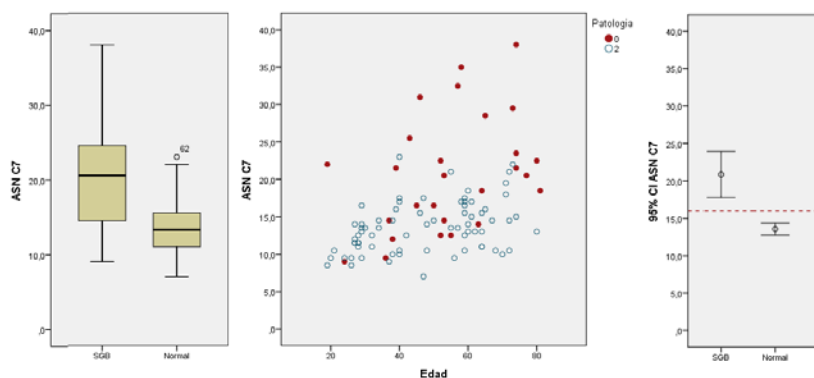
ASN SGB vs Normal	N <sub>SGB</sub> /N <sub>Normal</sub>	Diferencia de las medias			tStudent Sign(95%)	MannWhitney Sign(95%)	Son diferentes
		Valor	Valor (%)	IC(95%)			
C5	27/75	1,351	16,22%	[-0,086..2,788]	0,065	0,085	Casi SI

### Comparación SGB vs Normal en ASN C6



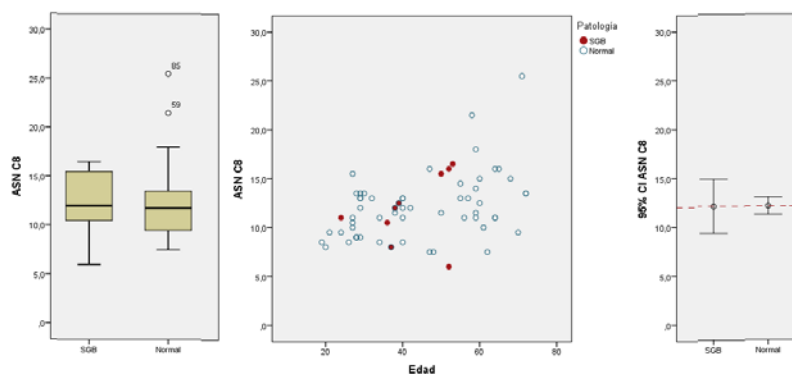
ASN		Diferencia de las medias			tStudent	MannWhitney	Son diferentes
SGB vs Normal	N <sub>SGB</sub> /N <sub>Normal</sub>	Valor	Valor (%)	IC(95%)	Sign(95%)	Sign(95%)	
C6	27/75	3,949	33,24%	[1,720..6,178]	0,001	0,000	SI

### Comparación SGB vs Normal en ASN C7



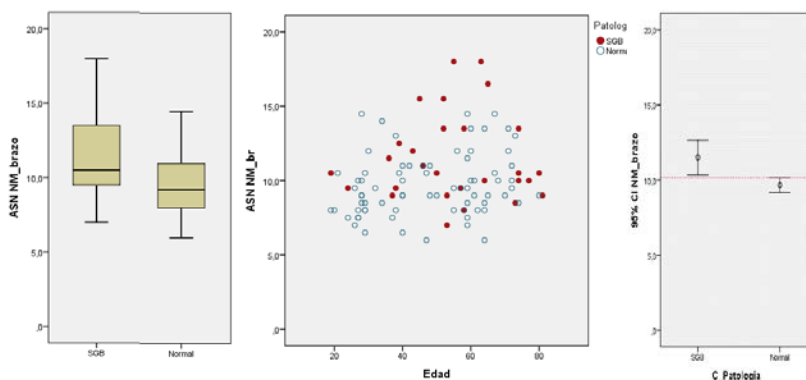
ASN		Diferencia de las medias			tStudent	MannWhitney	Son diferentes
SGB vs Normal	N <sub>SGB</sub> /N <sub>Normal</sub>	Valor	Valor (%)	IC(95%)	Sign(95%)	Sign(95%)	
C7	27/74	7,298	57,06%	[4,141..10,454]	0,000	0,000	SI

### Comparación SGB vs Normal en ASN C8



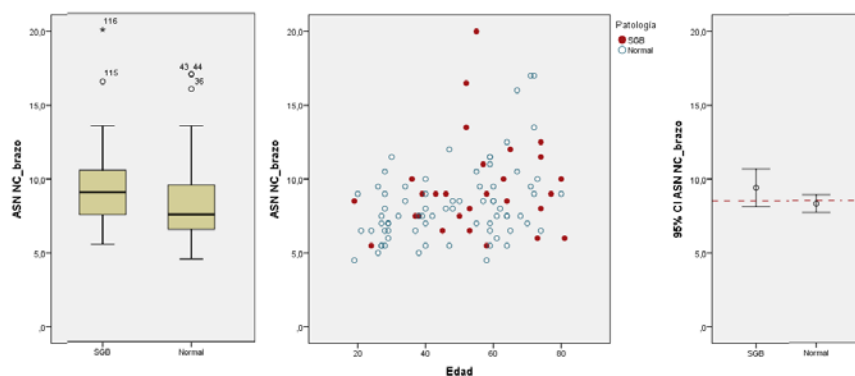
ASN		Diferencia de las medias			tStudent	MannWhitney	Son diferentes
SGB vs Normal	N <sub>SGB</sub> /N <sub>Normal</sub>	Valor	Valor (%)	IC(95%)	Sign(95%)	Sign(95%)	
C8	28/74	1,204	10,91%	[-2,431..2,379]	0,983	0,868	NO

### Comparación SGB vs Normal en ASN NM\_brazo



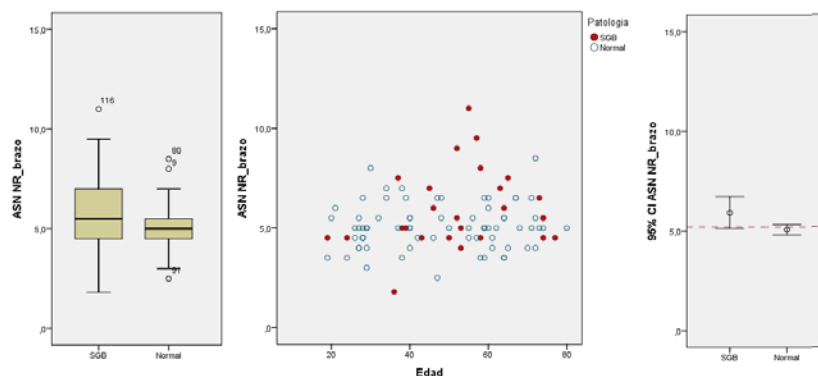
ASN	N <sub>SGB</sub> /N <sub>Normal</sub>	Diferencia de las medias			tStudent Sign(95%)	MannWhitney Sign(95%)	Son diferentes
		Valor	Valor (%)	IC(95%)			
NM_brazo	28/74	1,831	20,28%	[0,593..3,069]	0,005	0,003	SI

### Comparación SGB vs Normal en ASN NC\_brazo



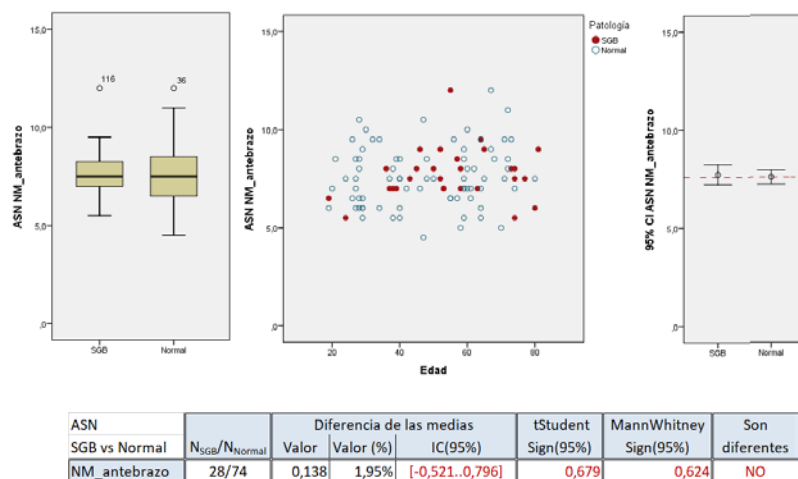
ASN	N <sub>SGB</sub> /N <sub>Normal</sub>	Diferencia de las medias			tStudent Sign(95%)	MannWhitney Sign(95%)	Son diferentes
		Valor	Valor (%)	IC(95%)			
NC_brazo	26/74	1,120	14,72%	[-0,117..2,358]	0,076	0,079	Casi SI

### Comparación SGB vs Normal en ASN NR\_brazo

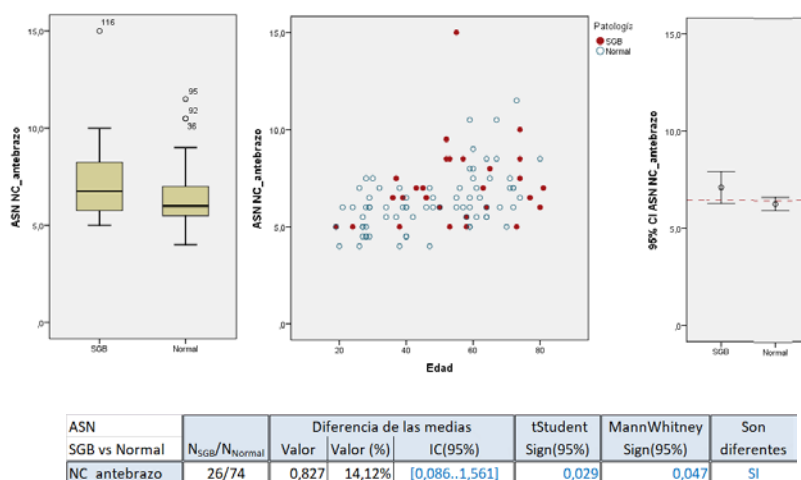


ASN	N <sub>SGB</sub> /N <sub>Normal</sub>	Diferencia de las medias			tStudent Sign(95%)	MannWhitney Sign(95%)	Son diferentes
		Valor	Valor (%)	IC(95%)			
NR_brazo	28/74	0,848	18,12%	[0,012..1,683]	0,047	0,062	Casi SI

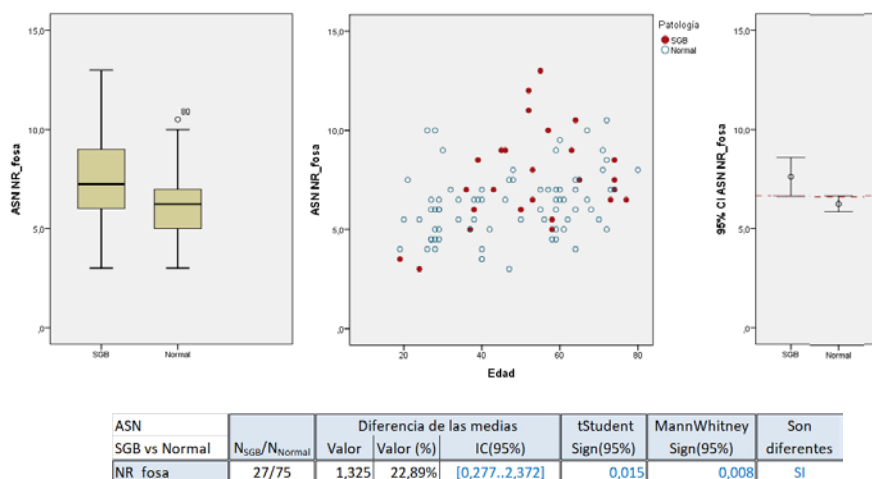
### Comparación SGB vs Normal en ASN NM\_antebrazo



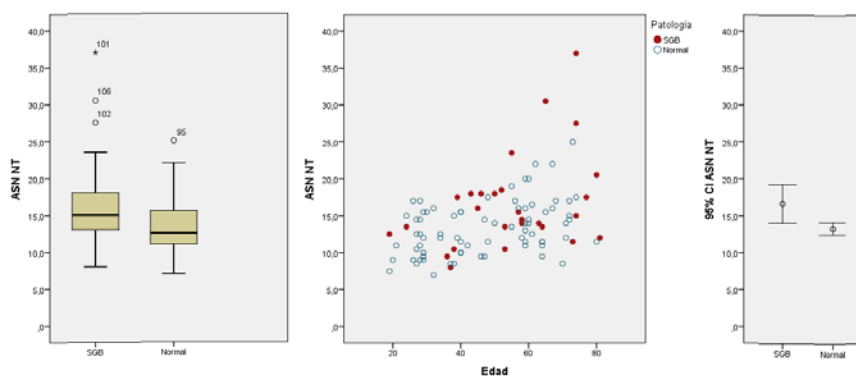
### Comparación SGB vs Normal en ASN NC\_antebrazo



### Comparación SGB vs Normal en ASN NR\_fosa

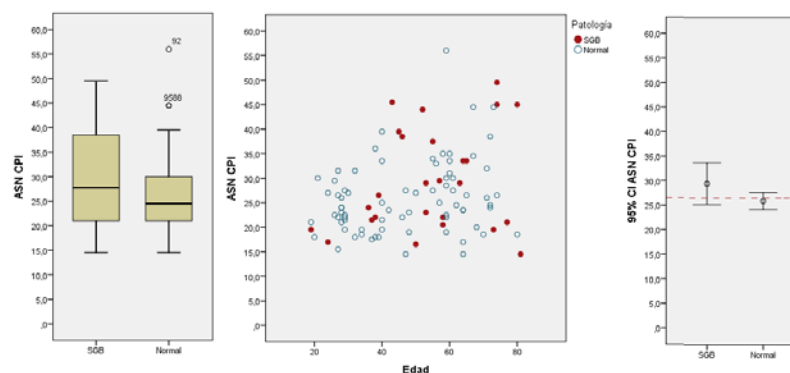


### Comparación SGB vs Normal en ASN NT



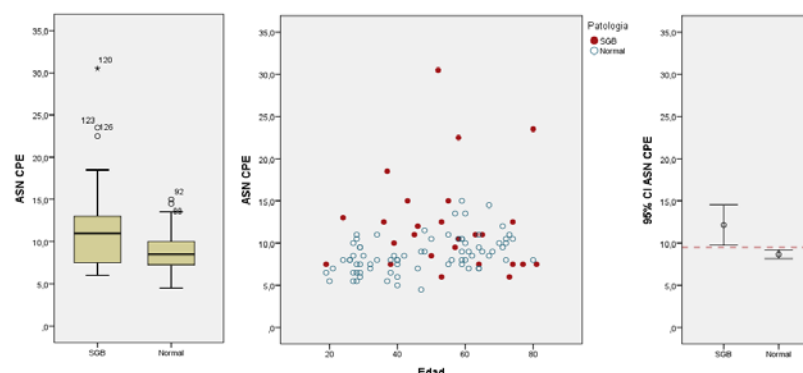
ASN	SGB vs Normal	N <sub>SGB</sub> /N <sub>Normal</sub>	Diferencia de las medias			tStudent Sign(95%)	MannWhitney Sign(95%)	Son diferentes
			Valor	Valor (%)	IC(95%)			
NT		26/75	3,312	26,75%	[1,269..5,355]	0,002	0,013	SI

### Comparación SGB vs Normal en ASN CPI



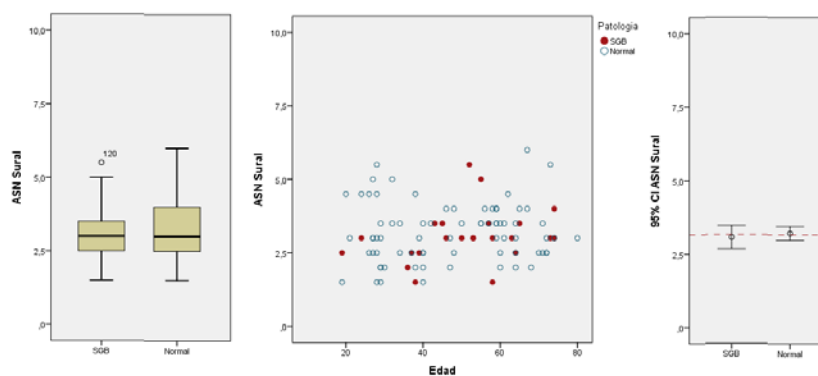
ASN	SGB vs Normal	N <sub>SGB</sub> /N <sub>Normal</sub>	Diferencia de las medias			tStudent Sign(95%)	MannWhitney Sign(95%)	Son diferentes
			Valor	Valor (%)	IC(95%)			
CPI		26/75	3,547	15,34%	[-0,230..7,326]	0,065	0,244	NO

### Comparación SGB vs Normal en ASN CPE



ASN	SGB vs Normal	N <sub>SGB</sub> /N <sub>Normal</sub>	Diferencia de las medias			tStudent Sign(95%)	MannWhitney Sign(95%)	Son diferentes
			Valor	Valor (%)	IC(95%)			
CPE		26/75	3,481	43,67%	[1,058..5,903]	0,000	0,003	SI

### Comparación SGB vs Normal en ASN Sural



ASN	SGB vs Normal	N <sub>SGB</sub> /N <sub>Normal</sub>	Diferencia de las medias			tStudent Sign(95%)	MannWhitney Sign(95%)	Son diferentes
			Valor	Valor (%)	IC(95%)			
Sural		23/75	-0,141	-4,65%	[-0,946..0,312]	0,532	0,524	NO

#### A4.III.4 Comparación DMF del grupo SGB con el grupo de control

Tabla A4.III.4: Comparación del grupo SGB y el grupo de control por la diferencia de las medias del DMF.

DMF	SGB vs Normal	N <sub>SGB</sub> /N <sub>Normal</sub>	Diferencia de las medias			T. tStudent Sign(95%)	MannWhitney Sign(95%)	Son diferentes
			Valor	Valor (%)	IC(95%)			
NM_brazo		14/74	0,0338	2,32%	[-0,177..0,244]	0,741	0,698	NO
NC_brazo		13/73	-0,038	-2,92%	[-0,309..0,233]	0,772	0,510	NO
NR_brazo		14/74	0,308	20,83%	[0,079..0,536]	0,011	0,008	SI
NM_antebrazo		14/74	-0,068	-7,57%	[-0,183..0,048]	0,235	0,256	NO
NC_antebrazo		14/74	0,035	4,39%	[-0,044..0,114]	0,366	0,340	NO
NR_fosa		14/74	0,012	1,29%	[-0,112..0,136]	0,841	0,859	NO
NT		14/75	0,169	18,56%	[-0,250..0,588]	0,400	0,680	NO
CPI		13/75	0,194	14,82%	[-0,027..0,414]	0,080	0,053	NO
CPE		13/75	-0,106	-7,74%	[-0,418..0,205]	0,479	0,640	NO

Resultados de la comparación de los grupos SGB y de control utilizando la diferencia de las medias

**N<sub>SGB</sub>/N<sub>Normal</sub>:** Número de valores del grupo CSGB/Número de valores del grupo de control.

**Valor:** Valor de la diferencia de la media del grupo SGB y de la media del grupo de control.

**Valor(%):** Valor de la diferencia de las medias (Valor) normalizado por valor medio del grupo normal.

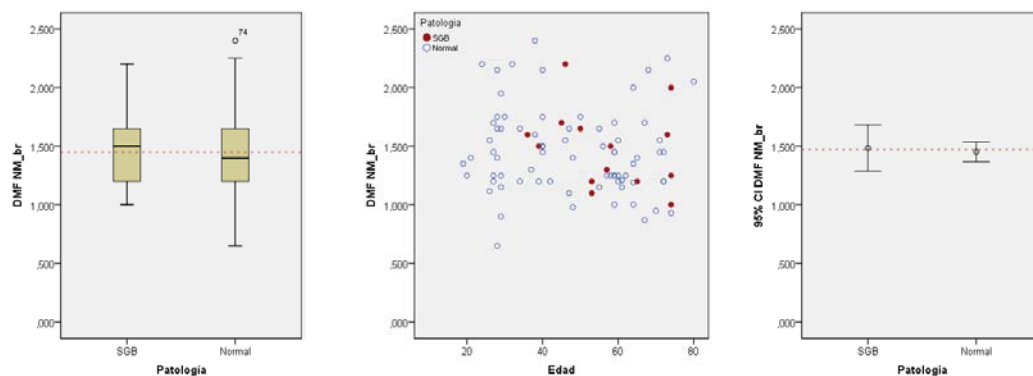
**I.C.(95%):** Intervalo de confianza para un nivel del 95% de la diferencia de las media del grupo SGB y de control.

**tStudent (sign 95%):** Significación de la hipótesis: “Ambos grupos tienen la misma media” por una prueba tStudent aplicable si se consideran que ambos grupos tienen una distribución normal.

**Mann-Whitney (sign 95%):** Significación de la hipótesis: “Ambos grupos tienen la misma media” por una prueba Mann-Whitney aplicables si no puede considerarse que los grupos tienen una distribución normal.

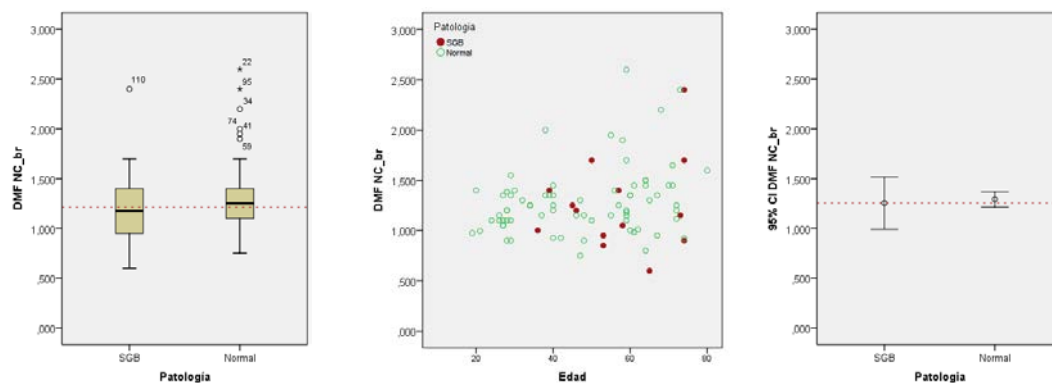
**Son diferentes:** Valoración global sobre si la media del grupo SGB y de control son diferentes en base DMF.

#### Comparación SGB vs Normal en DMF NM\_brazo



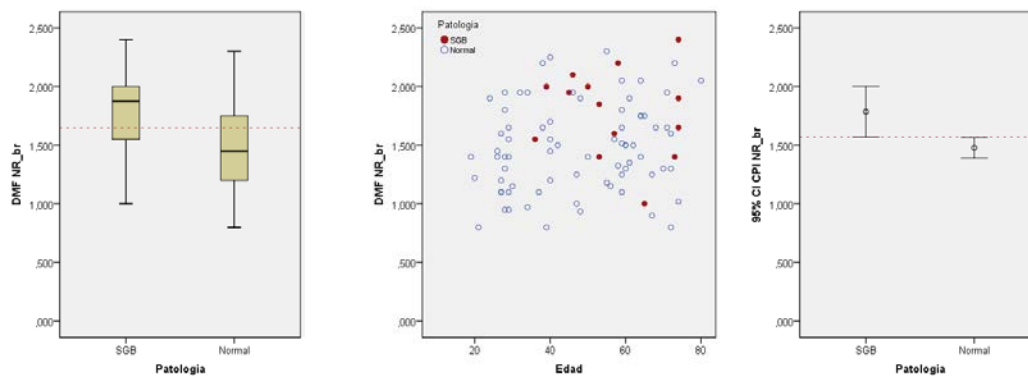
DMF	SGB vs Normal	N <sub>SGB</sub> /N <sub>Normal</sub>	Diferencia de las medias			T. tStudent Sign(95%)	MannWhitney Sign(95%)	Son diferentes
			Valor	Valor (%)	IC(95%)			
NM_brazo		14/74	0,0338	2,32%	[-0,177..0,244]	0,741	0,698	NO

### Comparación SGB vs Normal en DMF NC\_brazo



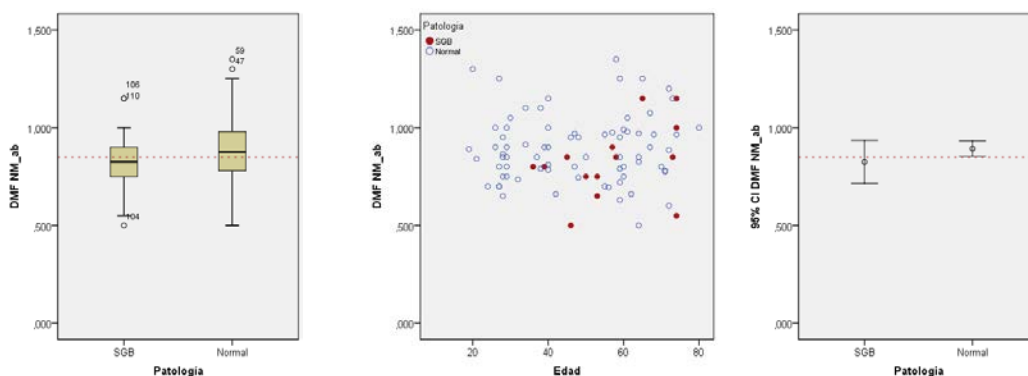
DMF	N <sub>SGB</sub> /N <sub>Normal</sub>	Diferencia de las medias			T. tStudent Sign(95%)	MannWhitn Sign(95%)	Son diferentes
		Valor	Valor (%)	IC(95%)			
NC_brazo	13/73	-0,0377	-2,92%	[-0,309..0,233]	0,772	0,510	NO

### Comparación SGB vs Normal en DMF NR\_brazo



DMF	N <sub>SGB</sub> /N <sub>Normal</sub>	Diferencia de las medias			T. tStudent Sign(95%)	MannWhitn Sign(95%)	Son diferentes
		Valor	Valor (%)	IC(95%)			
NR_brazo	14/74	0,308	20,83%	[0,079..0,536]	0,011	0,008	SI

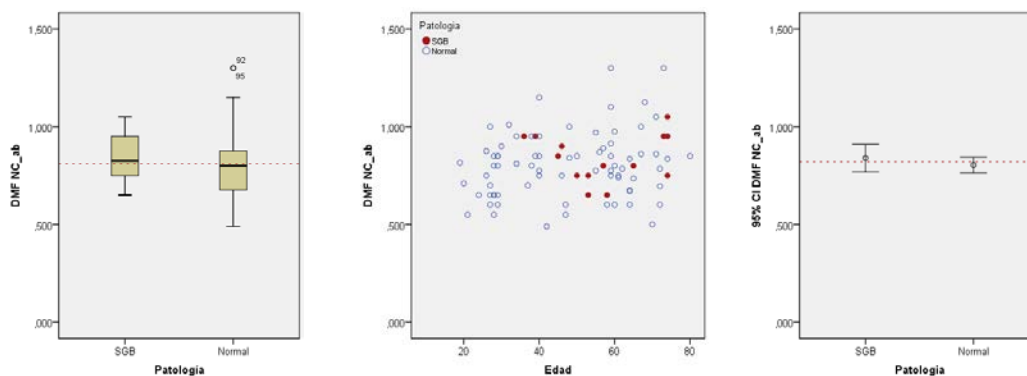
### Comparación SGB vs Normal en DMF NM\_antebrazo



DMF	N <sub>SGB</sub> /N <sub>Normal</sub>	Diferencia de las medias			T. tStudent Sign(95%)	MannWhitn Sign(95%)	Son diferentes
		Valor	Valor (%)	IC(95%)			
NM_antebrazo	14/74	-0,0676	-7,57%	[-0,183..0,048]	0,235	0,256	NO



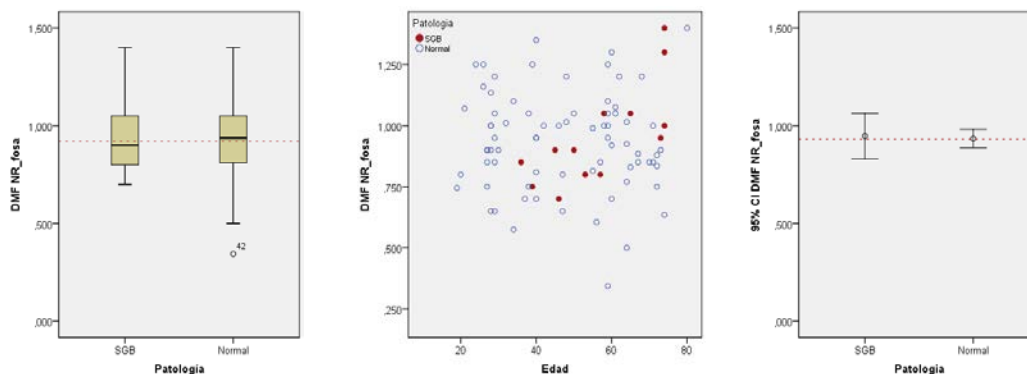
### Comparación SGB vs Normal en DMF NC\_antebrazo



DMF	SGB vs Normal	N <sub>SGB</sub> /N <sub>Normal</sub>	Diferencia de las medias			T. tStudent Sign(95%)	MannWhitney Sign(95%)	Son diferentes
			Valor	Valor (%)	IC(95%)			

NC_antebrazo		14/74	0,035	4,39%	[-0,044..0,114]	0,366	0,340	NO
--------------	--	-------	-------	-------	-----------------	-------	-------	----

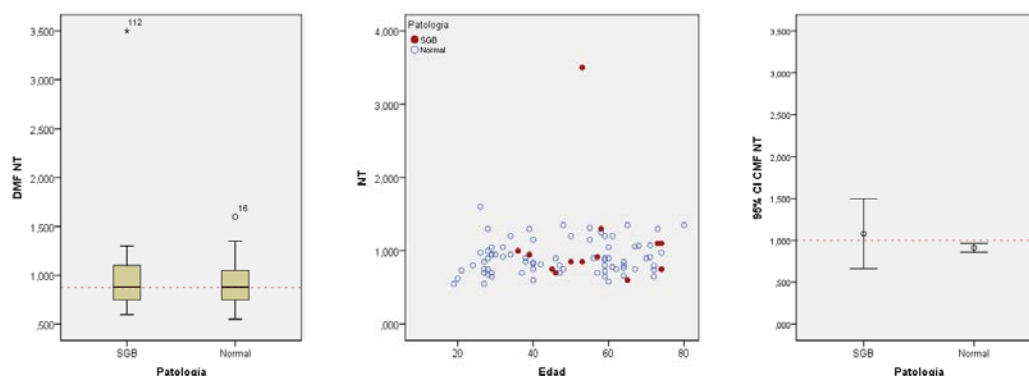
### Comparación SGB vs Normal en DMF NR\_fosa



DMF	SGB vs Normal	N <sub>SGB</sub> /N <sub>Normal</sub>	Diferencia de las medias			T. tStudent Sign(95%)	MannWhitney Sign(95%)	Son diferentes
			Valor	Valor (%)	IC(95%)			

NR_fosa		14/74	0,012	1,29%	[-0,112..0,136]	0,841	0,859	NO
---------	--	-------	-------	-------	-----------------	-------	-------	----

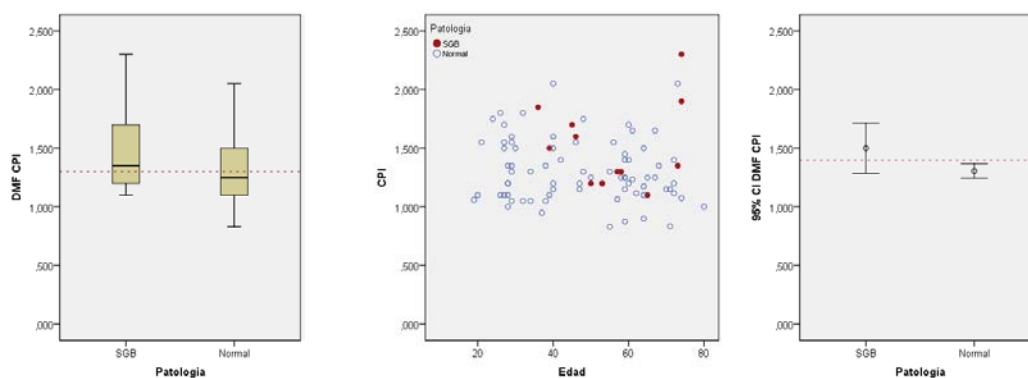
### Comparación SGB vs Normal en DMF NT



DMF	SGB vs Normal	N <sub>SGB</sub> /N <sub>Normal</sub>	Diferencia de las medias			T. tStudent Sign(95%)	MannWhitney Sign(95%)	Son diferentes
			Valor	Valor (%)	IC(95%)			

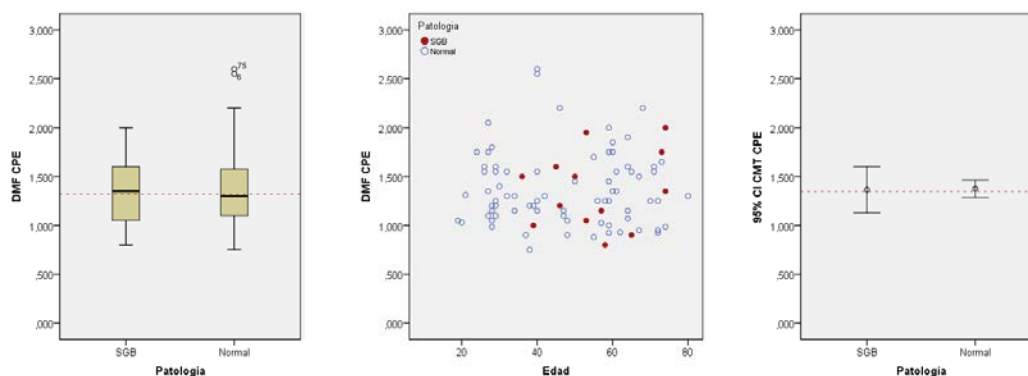
NT		14/75	0,169	18,56%	[-0,250..0,588]	0,400	0,680	NO
----	--	-------	-------	--------	-----------------	-------	-------	----

### Comparación SGB vs Normal en DMF CPI



DMF	N <sub>SGB</sub> /N <sub>Normal</sub>	Diferencia de las medias			T. tStudent	MannWhitne	Son diferentes
SGB vs Normal		Valor	Valor (%)	IC(95%)	Sign(95%)	Sign(95%)	
CPI	13/75	0,194	14,82%	[-0,027..0,414]	0,080	0,053	Casi SI

### Comparación SGB vs Normal en DMF CPE



DMF	N <sub>SGB</sub> /N <sub>Normal</sub>	Diferencia de las medias			T. tStudent	MannWhitne	Son diferentes
SGB vs Normal		Valor	Valor (%)	IC(95%)	Sign(95%)	Sign(95%)	
CPE	13/75	-0,106	-7,74%	[-0,418..0,205]	0,479	0,640	NO

## Anexo 4.IV

### A.4.IV Adaptación de la regresión logística al diseño de herramientas diagnósticas basadas en el mapa neural.

En este anexo se describe la estrategia que se ha desarrollado para el diseño de herramientas diagnósticas útiles para patologías que se manifiestan con cambios morfológicos del SNP detectables mediante EAR, y que hacen uso de la información disponible en el mapa neural desarrollado en esta tesis.

La regresión logística (250, 251) es una herramienta estadística que permite evaluar la probabilidad de una variable binaria, en base a los valores que tienen un conjunto de variables predictoras. El núcleo de la herramienta es su modelo de regresión logística, que es un modelo matemático que debe ser ajustado a su objetivo. Para ello es necesario realizar un análisis estadístico sobre un grupo de casos, en los que corresponde un diagnóstico positivo, y otro grupo con casos de control, a los que corresponde un diagnóstico negativo. En nuestro caso, la herramienta diagnóstica se basa en un modelo de regresión logística que permite formular la probabilidad de padecer una enfermedad en base a medidas ecográficas que se realizan sobre el enfermo. El desarrollo de la herramienta se hace en base a un grupo de enfermos que tienen diagnosticada la enfermedad, y un grupo de control que se genera a partir de nuestra cohorte de individuos sanos. En la sección A4.IV.1 se describen los principios de la regresión logística.

El desarrollo de una herramienta diagnóstica basada en regresión logística tiene dos fases bien diferenciadas: Fase de ajuste, en la que a partir de la información del grupo de enfermos y del grupo de control se determina el modelo logístico, y la fase de diagnóstico, en la que de los resultados de la exploración del enfermo se obtiene el diagnóstico (sano vs enfermo) haciendo uso del modelo logístico disponible. En la sección A4.IV.2 se describe el procedimiento a seguir en la fase de ajuste, y en la sección A4.IV.3 se describe la herramienta diagnóstica basada en una hoja EXCEL.

El desarrollo de este anexo, se formula con la descripción detallada del desarrollo de la herramienta para el diagnóstico de la CMT1A en base a los valores del ASN de C6

NT y C6, y la edad, que es una de las tres herramientas diagnósticas descritas en esta tesis doctoral.

#### **A4.IV.1 Regresión logística como herramienta diagnóstica.**

Un proceso de diagnóstico es la determinación de la probabilidad de que un enfermo sufra una enfermedad en base al valor de los valores que toman un conjunto de variables que son predictoras de la misma. En la figura A4.IV.1 se muestra el caso más simple de diagnóstico en base a una única variable predictora  $x$ . Lo habitual es que la probabilidad  $p$  de sufrir la enfermedad esté relacionada con la variable predictora mediante una función sigmoide (cuando se incrementa la variable predictora, se incrementa la probabilidad de padecer la enfermedad). Para realizar un diagnóstico dicotómico (enfermo/sano) se ha de establecer un valor de umbral en la variable predictora y asociar el diagnóstico enfermo a  $p > p_D$  (o  $x > x_D$ ). La determinación del umbral de diagnóstico se realiza utilizando un diagrama ROC (328, 329), en el que se representa la relación sensibilidad versus especificidad en base al umbral  $x_D$ . Un umbral  $p_D = +1$  diagnostica a todos de sanos, lo que supone sensibilidad=0% y especificidad=100% y un umbral  $p_D = 0$  diagnostica a todos de enfermos, lo que supone una sensibilidad=100% y especificidad=0%. En base a la relación sensibilidad/especificidad que se desee, se elige el valor  $p_D$ . La bondad del método diagnóstico se valora a través del parámetro área bajo curva (AUC): si  $AUC = 1.0$  la prueba es perfecta porque permite sensibilidad=100% y especificidad=100%, por el contrario, si  $AUC = 0,5$  la prueba da resultados aleatorios.

El método que se propone es la generalización de este método de diagnóstico para que admita la toma de decisiones en base a múltiples variables predictoras utilizando la regresión logística, la cual es una técnica de regresión que permite describir una variable dicotómica (como puede ser sano/enfermo) en base a múltiples variables predictoras que pueden ser cuantitativas o categóricas.

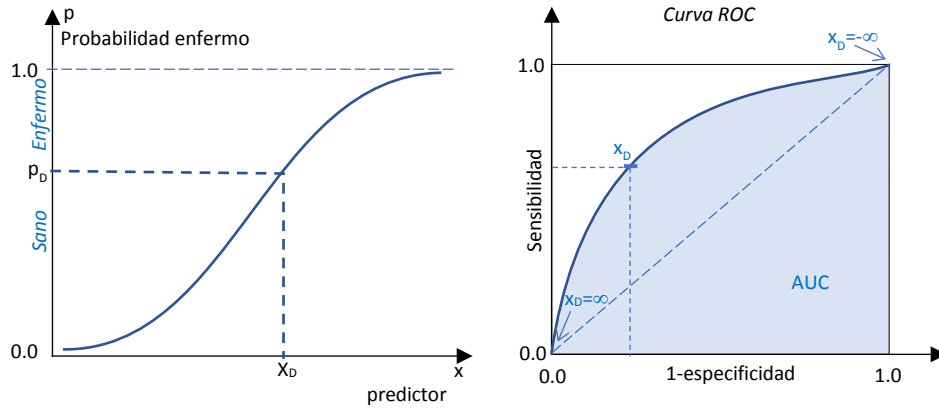


Figura A4.IV.1. Curva de diagnóstico en base a un predictor y correspondiente diagrama ROC.

En regresión logística se realiza un cambio de variables para linealizar el criterio de diagnóstico de las variables predictoras. Como muestra A4.IV.2, esto se consigue cuando el criterio de diagnóstico se formula en base al logaritmo de la oportunidad (el término inglés odds es el que suele usarse). La oportunidad  $\text{odds} = p/(1-p)$ , representa el cociente entre la probabilidad de que esté enfermo frente a la probabilidad de que esté sano.

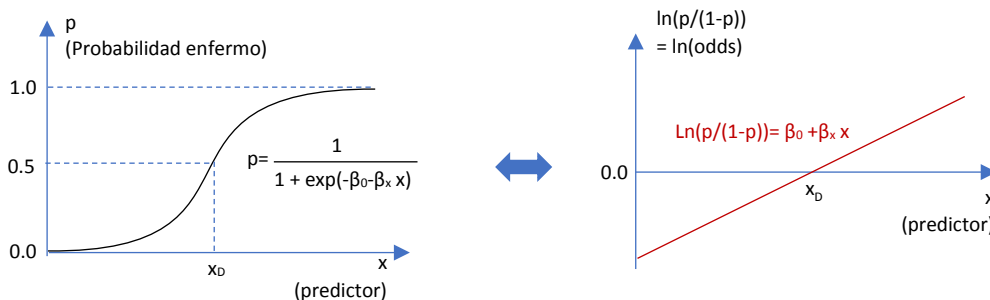


Figura A4.IV.2. Transformación de la probabilidad en la regresión logística.

Linealizadas las dependencias de la probabilidad de las variables, se puede aplicar regresión multivariable, e integrar en el modelo la influencia de múltiples variables predictoras:

$$p = \frac{1}{1 + e^{-\beta_0 - \beta_1 x_1 - \beta_2 x_2 - \beta_3 x_3}} \quad < == > \quad \ln(\text{odds}) = \ln\left(\frac{p}{1-p}\right) = \beta_0 + \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \beta_3 x_3$$

Siendo,

$p \Rightarrow$  Probabilidad de que el paciente sufra la enfermedad.

$\text{odds} = p/(1-p) \Rightarrow$  Oportunidad de que padezca la enfermedad: cociente entre el número de veces que con esas características padece la enfermedad, partido por el número de veces que no padece la

- enfermedad ( $\text{Odd}=0 \Rightarrow$  probabilidad nula,  $\text{odd}=1 \Rightarrow$  probabilidad 50% y  $\text{odd}=\infty \Rightarrow$  probabilidad 100%.
- $\beta_0 \Rightarrow$   $\exp(\beta_0)$  sería la oportunidad de sufrir el síndrome cuando  $x_1=0$ ,  $x_2=0$  y  $x_3=0$ .
- $x_1, x_2$  y  $x_3 \Rightarrow$  Los valores de las variables predictoras utilizadas en la prueba de diagnóstico.
- $\beta_1 \Rightarrow$  La cantidad  $\exp(\beta_1)$  es la razón de oportunidad (OddsRatio OR) en que cambia la probabilidad de padecer enfermedad por unidad de incremento de la variable  $x_1$ . Si  $\beta_1=0 \Rightarrow$  la probabilidad disminuye cuando sube  $x_1$ , si  $\beta_1=1 \Rightarrow$  la probabilidad no cambia con  $x_1$ , y si  $\beta_1>1 \Rightarrow$  la probabilidad sube cuando se incrementa  $x_1$ .
- $\beta_2$  y  $\beta_3 \Rightarrow$  El mismo significado que  $\beta_1$  respecto de las variables  $x_2$  y  $x_3$ .

Ventajas que ofrece la regresión logística son:

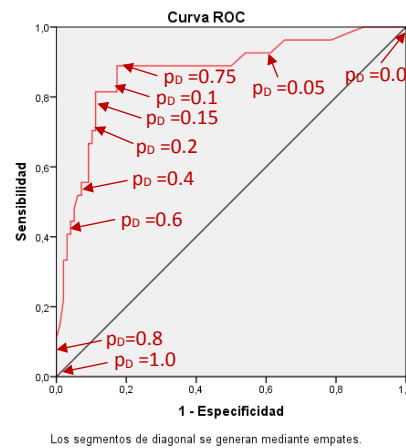
- Permite integrar variables predictoras que sean cuantitativas, o que sea discretas, e incluso dicotómicas.
- Ofrece métricas que permiten valorar la aportación al modelo de las diferentes variables predictoras, e incluso si su aportación es no significativa o de confusión. Esto ayuda a elegir en cada prueba diagnóstica el conjunto de variables predictoras que deben ser utilizadas.
- Ofrece métricas que permiten estimar el grado de ajuste del modelo, esto es, si los resultados que proporcionan explican o no el comportamiento de la realidad.

Aunque el tratamiento matemático es complejo, existen herramientas (como el SPSS) que permiten automatizar su aplicación. Esto libera al que lo aplica de conocimientos matemáticos especializados, y puede trabajar con sólo conocer la interfaz de la herramienta y a saber interpretar los resultados que proporciona.

#### *Nivel de probabilidad de diagnóstico para ajustar la sensibilidad/especificidad de la prueba.*

El resultado de la prueba diagnóstica es la probabilidad  $p$  de estar enfermo, que se obtiene del modelo de regresión logística cuando se introducen los valores de los parámetros  $x_1, x_2$  y  $x_3$  que la misma requiere. Sin embargo, la consideración de sano o enfermo en base a esta probabilidad requiere establecer el nivel de probabilidad  $p_D$  en el que se establece el umbral del diagnóstico. Un nivel de umbral bajo incrementa la sensibilidad a costa de disminuir la especificidad de la prueba.

La selección del umbral se puede obtener con una curva ROC que describe la sensibilidad frente a la especificidad para cada umbral de probabilidad de enfermos. Por ejemplo, si la curva ROC de prueba es la que se muestra en la *figura A4.IV.3*, si se utiliza un umbral  $p_D = 0.5$ , se consigue una sensibilidad del 51.9% y una especificidad del 92,9%. Si se quiere obtener una sensibilidad y especificidad equilibrada habría que encontrar el punto de intersección con la diagonal, este punto corresponde a  $p_D = 0.75$  y que proporciona una sensibilidad del 81.5% y una especificidad del 82,7%. En la práctica clínica, el balance entre sensibilidad y especificidad se establece en función del coste de un resultado falso positivo frente al coste de un falso negativo, y es diferente en función del objetivo del diagnóstico.



*Figura A4.IV.3. Curva ROC de la prueba de regresión logística y seleccionar el umbral de probabilidad.*

#### A4.IV.2 Fases del diseño de la herramienta.

En la figura A4.IV.4 se muestra las fases del proceso de desarrollo de una prueba diagnóstica:

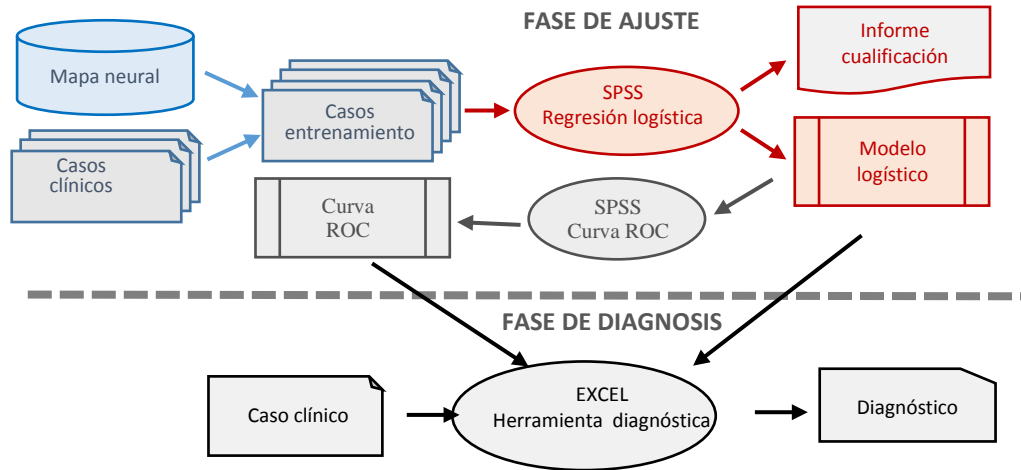


Figura A4.IV.4. Fases de desarrollo de una prueba diagnóstica utilizando regresión logística.

- En la fase inicial de ajuste, se diseña y ajusta un modelo de regresión logística, en la que se define el propio modelo, esto es las medidas y datos que van a constituir el punto de partida de la prueba, y las relaciones cuantitativas entre la probabilidad de estar enfermo que es el resultado, y las magnitudes que se ha decidido utilizar en la prueba como variables predictoras. El proceso de ajuste es la aplicación de una regresión logística sobre una muestra de casos de entrenamiento, constituida por un conjunto de casos de control que se extraen del mapa neural, y un conjunto de casos clínicos que corresponden a pacientes que han sufrido la enfermedad diagnosticada. Los resultados de este proceso son:
  - Un informe constituido por los valores de las métricas que cualifican el proceso.
  - El modelo logístico que permite evaluar la probabilidad de padecer la enfermedad en base a los valores de los datos clínicos del paciente que se diagnostica.



- La curva ROC de la prueba que determina las parejas de sensibilidad/especificidad que pueden ser establecidas, en base al nivel de probabilidad en que se diagnostica al paciente enfermo.
- En la fase de diagnóstico, una herramienta EXCEL que utiliza las informaciones generadas en la fase de ajuste, admite los valores que se obtienen sobre la exploración clínica del paciente y genera su diagnóstico.

#### **A4.IV.2.1 Fase de ajuste.**

En esta sección se describe el procedimiento para definir, ajustar y valorar el modelo de regresión logística que constituye el núcleo de la herramienta diagnóstica, usando como ejemplo los datos de la muestra de pacientes con CMT1A e individuos sanos de este trabajo.

##### *Selección de las variables predictoras de la prueba de diagnóstico.*

En esta fase se define el modelo de regresión eligiendo las variables predictoras que van a utilizarse en el diagnóstico. La característica principal de una variable predictora es que su valor pueda servir de criterio de diagnóstico, por ser una manifestación medible de la patología. Además, se necesita que de la variable existan registros históricos, tanto en los historiales médicos de enfermos con la patología diagnosticada y de personas de control que no la sufran. Aunque pueden existir muchas variables predictoras es conveniente reducir su número al mínimo y elegir aquellas que sean más relevantes en el diagnóstico:

- Una prueba clínica basada en un menor número de medidas tiene un coste más bajo.
- Las variables predictoras pueden no ser independientes entre sí, por lo que su uso conjunto puede ser ineficiente e introducir confusión (252).
- Cuando se incrementa el número de medidas, aumenta la necesidad del número de muestras para ajustar los modelos diagnósticos.

Para la selección de las variables se pueden seguir diferentes estrategias (330) y en este caso se propone una estrategia de regresión paso a paso. Se parte de un conjunto reducido de variables no correlacionadas, y se van añadiendo sucesivamente

nuevas variables decidiendo posteriormente si mejora o no el ajuste del modelo. Para la valoración de los sucesivos modelos se requiere disponer de métricas de ponderación del ajuste, de validación del modelo y de contraste de hipótesis, que permitan decidir sobre la aceptación, rechazo y comparación de los modelos que se plantean. En esta Tesis se utilizan tres criterios globales de ajuste:

1. Factor R<sup>2</sup>-Nagelkerke: Es un factor de bondad de ajuste del modelo, que puede variar de 1 cuando el ajuste sea perfecto a 0 cuando los datos varíen aleatoriamente respecto al modelo. Como otros factores R<sup>2</sup> de regresión, se pueden interpretar como el porcentaje de la variabilidad de los datos que es justificada por el modelo.
2. Significación del test de Hosmer-Lemeshow: Es un test que evalúa por tramos la distancia entre lo observado en los datos que tenemos de la realidad y lo esperado bajo el modelo. Se formula en base a una hipótesis nula H<sub>0</sub>: “El modelo se ajusta a la realidad”, por tanto, un valor superior 0,05 implica que lo que observamos se ajusta suficientemente a lo que esperado bajo el modelo con un nivel de confianza del 95%.
3. Significancia de las tasas de dependencia respecto a las variables predictoras: Describe la significación del coeficiente que describe la tasa de variación de la probabilidad del diagnóstico (ln(odds)) respecto de las variables. Una significación superior a 0,05 representa que la tasa no es estadísticamente significativa en el modelo y pequeños cambios en la muestra de ajuste puede cambiar substancialmente su valor.

#### *Selección de las variables para la herramienta de diagnóstico de la CMT1A en base al parámetro ASN del mapa neural.*

En la tabla 4.47 se muestra que las ASN de todas las raíces y segmentos nerviosos medidos mostraron diferencias significativas entre el grupo de enfermos con CMT1A y el grupo de control, por lo que son posibles candidatas como variables predictoras. Así mismo, en la tabla 4.24 se muestra que las ASN tienen una dependencia significativa e independiente de la edad y del IMC, por lo que puede ser causa de confusión entre el grupo CMT1A y el de control. En este caso, el IMC debe ser excluido porque no

disponemos de sus valores en el grupo de casos de CMT1A. En la *tabla A4.IV.1*, se muestran puntuaciones que genera la herramienta SPSS cuando se utiliza la regresión logística. En ella se observa que NT, C6 y C7 son la evaluadas con mayor puntuación, por lo pueden ser el conjunto de partida.

*Tabla A4.IV.1: Puntuación de las medidas de ASN del mapa neural para diagnóstico de CMT1A.*

ASN	Puntuación
NT	53,738
C6	52,33
C7	51,664
C8	51,569
NC_ab	51,092
CPE	49,475
NC_br	47,92
NR_br	46,203
NM_ab	46,035
CPI	45,909
NM_br	43,461
C5	42,614
NR_fosa	42,007

Utilizando una estrategia de introducción progresiva, se han realizado diferentes combinaciones introduciendo las variables predictoras  $ASN_{NT}$ , Edad;  $ASN_{C6}$  y  $ASN_{C7}$  en ese orden. Usando SPSS se han evaluado las sucesivas regresiones logística, y los resultados del ajuste se muestran en la *tabla A4.IV.2*.

*Tabla A4.IV.2: Comparación de ajuste del diagnóstico de CMT1A frente a diferentes grupos de variables.*

CMT1A vs ASN	R <sup>2</sup> Nagelkerke	Sign. Hosmer Lameshow	Puntuación	NT	Edad	C6	C7
NT & Edad	0,815	0,434	79,214	0,777	-0,140		
Sign(95%)				0,000	0,003		
NT & Edad & C6	0,877	0,999	84,290	0,536	-0,136	0,455	
Sign(95%)				0,024	0,010	0,007	
NT & Edad & C7	0,902	0,995	83,642	0,772	-0,169		0,349
Sign(95%)				0,019	0,029		0,017
NT & Edad & C6 & C7	0,917	0,990	87,512	0,634	-0,143	0,405	0,136
Sign(95%)				0,065	0,053	0,100	0,459

De la comparación que se ofrece en la *tabla A4.IV.3*, se pueden llegar a las siguientes conclusiones:

- Si sólo se utilizan  $ASN_{NT}$  y edad, el criterio diagnóstico es razonablemente bueno: justifica la variabilidad de los datos en un 81.5% del modelo, es globalmente significativo (Significación Hosmer-Lameshow=0.434>0,05), y los dos coeficientes son significativos y estables.

- Si se utilizan  $ASN_{NT}$ , edad y una de  $ASN_{C6}$  o  $ASN_{C7}$ , mejora el ajuste en ambos casos y de forma equivalente, mejora la justificación de la variabilidad de los datos a aproximadamente hasta un 90%, y es globalmente más significativo al aproximarse la significación HosmerLameshow~ 1.0>0.05.
- Si se utilizan las cuatro variables  $ASN_{NT}$ , edad,  $ASN_{C6}$  y  $ASN_{C7}$ , el modelo mejora en cuanto al ajuste, pero se hace inestable, ya que la significación de los coeficientes supera el 0.05. Esto se debe a dos causas: existe una alta correlación entre las variables y, por tanto, todas ellas ofrecen la misma información, y sobre todo el número de variables comienza a ser excesivo para el tamaño muestral que se utiliza (28 casos con CMT1A).

De acuerdo con este análisis, se considera que el diagnóstico óptimo se realiza utilizando las variables  $ASN_{NT}$ ,  $ASN_{C6}$  y Edad (se habrían conseguido resultados muy similares si se hubiera escogido el conjunto de variables  $ASN_{NT}$ ,  $ASN_{C7}$  y Edad).

El mejor modelo que resulta es:

$$\ln(odd) = \ln\left(\frac{p}{1-p}\right) = \beta_0 + \beta_{ASN_{NT}}ASN_{NT} + \beta_{ASN_{C6}}ASN_{C6} + \beta_{Edad}Edad$$

#### Ajuste del modelo.

Ajustar el modelo consiste en calcular los coeficientes  $\beta_0$ ,  $\beta_{ASN_{NT}}$ ,  $\beta_{ASN_{C6}}$  y  $\beta_{Edad}$  de forma que el modelo ajuste los datos del grupo de ajuste de forma óptima. El grupo de ajuste está constituido por los 100 casos del mapa neural más los 28 casos con CMT1A confirmado. El ajuste es una operación matemática muy compleja, pero que resuelve SPSS como un comando simple, suministrando un extenso informe sobre las incidencias, cualificación y resultados que se producen durante el ajuste.

La información relevante que proporciona SPSS en el ajuste del modelo al procesar el grupo de ajuste se muestra en la *figura A4.IV.5*.

La tabla de clasificación proporciona información sobre su resultado al ser aplicado a los casos del grupo de ajuste. A partir de sus resultados (supuesto que una probabilidad  $p=0.5$  es el umbral que diferencia el caso sano del enfermo). De su resultado, se deduce la sensibilidad y especificidad del método diagnóstico.

$$\text{Sensibilidad} = \frac{\text{Verdaderos positivos}}{\text{Verdaderos positivos} + \text{Falsos negativos}} = 85,2\%$$
$$\text{Especificidad} = \frac{\text{Verdaderos negativos}}{\text{Verdaderos negativos} + \text{Falsos positivos}} = 99,0\%$$

Los resultados del proceso de ajuste los resumimos en la memoria a través de una tabla como la que se muestra en la *tabla A4.IV.3*, cuyos significados son:

- **Número de casos:** Número de casos válidos en la valoración del modelo. Sólo incluye los casos del conjunto de control y de los casos patológicos que incluyen valores válidos para todas las variables independientes que se utilizan en el modelo.
- **Índice regresión R2 (Nagekerke):** Índice de regresión utilizado en regresión logística basado en la métrica de Wald. Varía entre 1 (ajuste perfecto) y 0 (aleatoriedad completa). Se puede interpretar con el tanto por ciento en la variación de la razón de oportunidad de padecer síndrome CMT1A que puede repercutirse a la variación de las variables independientes. En este caso, sería del 87,7% (alto).

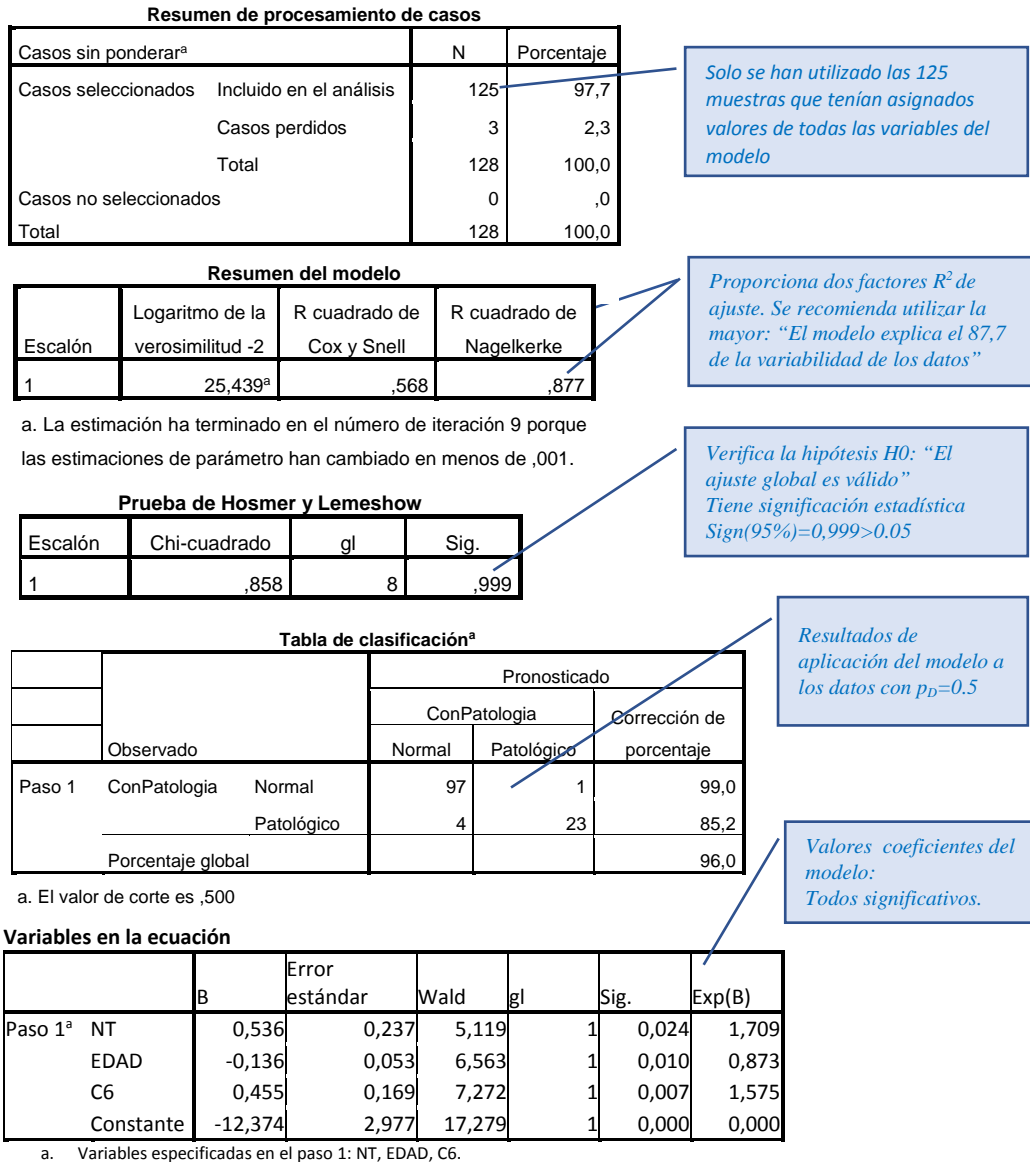


Figura A4.IV.5: Resultados de cualificación del ajuste del modelo elegido.

- **Significación de la prueba Hosmer Lemeshow:** Significación de la hipótesis de contraste es que lo observado en los datos analizados se corresponden a los pronosticado por el modelo. Por tanto, si la significación es superior a 0,05, no debe ser rechazada.
- **Sensibilidad del método:** Es la métrica de validez de la prueba diagnóstica que describe la capacidad de diagnosticar correctamente un caso que corresponde a un enfermo. Se evalúa como la fracción de verdaderos positivos (FVP).  $Sensibilidad=VP/(VP+FN)$ , siendo VP la fracción de enfermos que han sido

diagnosticados como enfermos y FN la fracción de enfermos que han sido identificados como sanos.

*Tabla A4.IV.3: Resumen de resultados del ajuste del modelo de diagnóstico CMT1A en función de valores de ASN.*

	N. casos	R <sup>2</sup> Nagekerke	Hosmer& Lemeshow	Sensibili- dad	Especifici- dad	Coef.	Putuación	Sig.(95%)	Valor	exp(valor)
NT	125	0,877	0,999	99,00%	85,00%	B <sub>NT</sub>	69,212	0,024	0,506	1,709
C6						B <sub>C6</sub>	66,802	0,007	0,455	1,575
Edad						B <sub>edad</sub>	0,431	0,010	-0,136	0,873
						B <sub>0</sub>		0,000	-12,374	0,000

- **Especificidad del método:** Es la métrica de validez de la prueba diagnósticas que describe la capacidad de clasificar correctamente a un caso sano. Se evalúa como la fracción de verdaderos positivos.  $\text{Especificidad} = \text{VN} / (\text{VN} + \text{FP})$ , siendo VN la fracción de sanos que han sido clasificados como sano en la prueba y FP la fracción de los sanos que han sido clasificado como enfermo.
- **Puntuación de las variables independientes del modelo:** Es una puntuación proporcionada por SPSS sobre la aportación separada de cada variable independiente al valor de la variable dependiente. Esta puntuación se utiliza para encontrar el conjunto de variables independiente en la prueba diagnóstica.
- **Significación de los coeficientes:** Significación de cada uno de los coeficientes de regresión frente a la hipótesis nula: La variable dependiente no depende de la correspondiente variable predictora). La prueba debe ser aceptada si las significaciones de todos los coeficientes son menor de 0.05.
- **Valor de los coeficientes del modelo:** Valor del coeficiente que describe la variación del logaritmo de la de oportunidad por unidad de cambio de la correspondiente variable dependiente. Si valor=0 la probabilidad no depende de la correspondiente variable, si valor>0 la probabilidad crece cuando crece la variable, y si valor<0, la probabilidad crece cuando la variable disminuye.
- **Coeficiente de la razón de oportunidad (Odds Ratio):** Es la exponencial del valor del coeficiente previo, y representa directamente la variación de la razón de oportunidad en función de la variación de la correspondiente variable

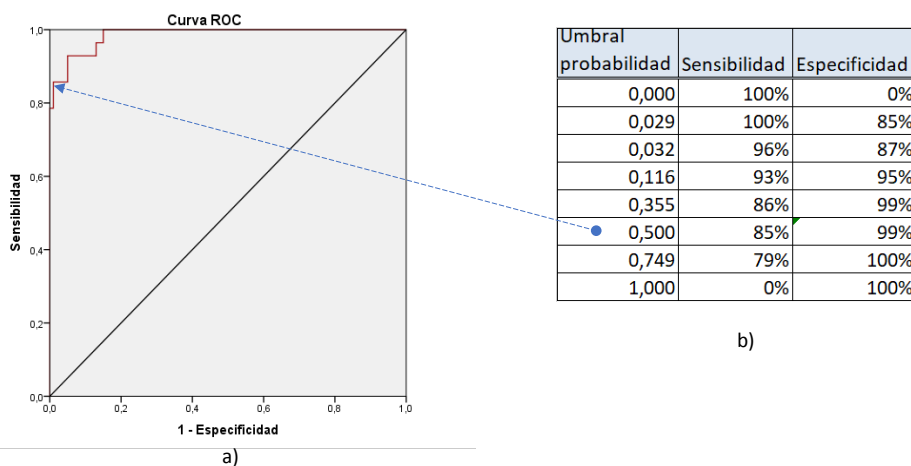
independiente. Si  $OR=1$ , no depende, si  $OR>1$  crece cuando la variable crece y si  $OR<1$  disminuye cuando la variable crece.

#### *Determinación del umbral de probabilidad para la prueba.*

El resultado que ofrece el modelo logístico es la probabilidad de que el enfermo diagnosticado padezca enfermedad. En esta sección se aborda determinar el umbral de probabilidad de diagnóstico  $p_D$  por encima del cual se cualifica el diagnóstico como positivo.

El efecto que tiene tomar un valor u otro de umbral  $p_D$  es modificar el balance entre la sensibilidad y la especificidad del diagnóstico. En la práctica clínica, esto se establece en función del coste de un resultado falso positivo frente al coste de un falso negativo, y es diferente en función del objetivo del diagnóstico.

En la *figura A4.IV.6*, se muestra un diagrama ROC que muestra las opciones de sensibilidad y especificidad que se obtienen en función del valor que se elige, el cual es generado a través de SPSS. Así mismo se muestra una tabla b) que contiene algunos valores posibles del umbral  $p_D$  y de la sensibilidad y especificidad que se obtiene.



*Figura A4.IV.6: Diagrama ROC de la herramienta y tabla de resultados de elección del umbral  $p_D$ .*

El tamaño muestral de casos con CMT1A de que se dispone es bajo y sólo existe 5 casos mal clasificados. La curva de ROC es una poligonal con un vértice por cada uno de ellos y modificar el umbral de diagnóstico es simplemente incluir o excluir algunos de ellos. Por tanto, en esta herramienta es preferible dejar el umbral de probabilidad en  $p_D=0.5$ .



### A4.IV.2.2 Fase de diagnóstico

El proceso de diagnóstico consiste en evaluar la respuesta dicotómica Enfermo/Sano introduciendo en el modelo logístico los valores de las variables predictoras que se obtienen de la exploración del enfermo. Conocidos estos valores, la obtención de la respuesta diagnóstica es un proceso matemático que puede ser valorada utilizando cualquier calculadora. En este trabajo se ha implementado mediante una hoja EXCEL.

$$\ln(odd) = \ln\left(\frac{p}{1-p}\right) = \beta_0 + \beta_{x1}x1 + \beta_{x2}x2 + \beta_{x3}x3 + \dots$$

$$odd = \frac{p}{1-p} = e^{\ln(odd)} \Rightarrow p = \frac{e^{\ln(odd)}}{1 + e^{\ln(odd)}} \Rightarrow \begin{cases} Si p \geq p_D \Rightarrow Enfermo \\ Si p < p_D \Rightarrow Sano \end{cases}$$

En la figura A4.IV.7 se muestra la hoja EXCEL con la que se ha realizado la herramienta diagnóstica para el diagnóstico de CMT1A en función de las medidas ecográficas del ASN de C6 y de NT y la edad. Introducidas estas medidas, la herramienta muestra el diagnóstico.

HERRAMIENTA DE DIAGNÓSTICO CMT1A EN BASE ASN CT, ASN C6 Y EDAD											
Coeficientes del modelo											
$\beta_0 =$		-12,374		$\beta_{NT} =$		0,536		$\beta_{C6} =$		0,455	
$\beta_{Edad} =$										-0,136	
Umbral diagnóstico											
Umbral =		0,5									
Diagnos											
ASN NT		ASN C6		Edad	ASN NT	ASN C6	log(Odds)	Odds	Probailidad	Diagnóstico	
R	L	R	L								
12	14	18	13	40	13,0	15,5	-3,794	0,023	2,20%	NO	
20	19	21	22	49	19,5	21,5	0,000	1,000	50,00%	SI	

Medidas

Resultados

Diagnóstico

Figura A4.IV.7. Hoja EXCEL que implementa la herramienta diagnóstica de la patología CMT1A en base a las medidas de ASN NT, ASN C6 y edad.



## REFERENCIAS

1. Cartwright MS, Passmore LV, Yoon JS, Brown ME, Caress JB, Walker FO. Cross-sectional area reference values for nerve ultrasonography. *Muscle Nerve*. 2008;37(5):566-71.
2. Fornage BD. Peripheral nerves of the extremities: imaging with US. *Radiology*. 1988;167(1):179-82.
3. Heinemeyer O, Reimers CD. Ultrasound of radial, ulnar, median, and sciatic nerves in healthy subjects and patients with hereditary motor and sensory neuropathies. *Ultrasound Med Biol*. 1999;25(3):481-5.
4. Tagliafico A, Cadoni A, Fisci E, Bignotti B, Padua L, Martinoli C. Reliability of side-to-side ultrasound cross-sectional area measurements of lower extremity nerves in healthy subjects. *Muscle Nerve*. 2012;46(5):717-22.
5. Grimm A, Décard BF, Axer H. Ultrasonography of the peripheral nervous system in the early stage of Guillain-Barré syndrome. *J Peripher Nerv Syst*. 2014;19(3):234-41.
6. Kerasnoudis A, Pitarokoili K, Behrendt V, Gold R, Yoon MS. Correlation of nerve ultrasound, electrophysiological and clinical findings in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *J Neuroimaging*. 2015;25(2):207-16.
7. Eppenberger P, Andreisek G, Chhabra A. Magnetic resonance neurography: diffusion tensor imaging and future directions. *Neuroimaging Clin N Am*. 2014;24(1):245-56.
8. Simon NG, Narvid J, Cage T, Banerjee S, Ralph JW, Engstrom JW, et al. Visualizing axon regeneration after peripheral nerve injury with magnetic resonance tractography. *Neurology*. 2014;83(15):1382-4.
9. Goedee SH, Brekelmans GJ, van den Berg LH, Visser LH. Distinctive patterns of sonographic nerve enlargement in Charcot-Marie-Tooth type 1A and hereditary neuropathy with pressure palsies. *Clin Neurophysiol*. 2015;126(7):1413-20.
10. Martinoli C, Schenone A, Bianchi S, Mandich P, Caponetto C, Abbruzzese M, et al. Sonography of the median nerve in Charcot-Marie-Tooth disease. *AJR Am J Roentgenol*. 2002;178(6):1553-6.
11. Padua L, Granata G, Sabatelli M, Inghilleri M, Lucchetta M, Luigetti M, et al. Heterogeneity of root and nerve ultrasound pattern in CIPD patients. *Clin Neurophysiol*. 2014;125(1):160-5.
12. Padua L, Di Pasquale A, Liotta G, Granata G, Pazzaglia C, Erra C, et al. Ultrasound as a useful tool in the diagnosis and management of traumatic nerve lesions. *Clin Neurophysiol*. 2013;124(6):1237-43.
13. Martinoli C, Derchi LE, Bertolotto M, Gandolfo N, Bianchi S, Fiallo P, et al. US and MR imaging of peripheral nerves in leprosy. *Skeletal Radiol*. 2000;29(3):142-50.
14. Noto Y, Shiga K, Tsuji Y, Mizuta I, Higuchi Y, Hashiguchi A, et al. Nerve ultrasound depicts peripheral nerve enlargement in patients with genetically distinct Charcot-Marie-Tooth disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015;86(4):378-84.
15. Gallardo E, Sedano MJ, Orizaola P, Sánchez-Juan P, González-Suárez A, García A, et al. Spinal nerve involvement in early Guillain-Barré syndrome: a clinico-electrophysiological, ultrasonographic and pathological study. *Clin Neurophysiol*. 2015;126(4):810-9.
16. Zaidman CM, Al-Lozi M, Pestronk A. Peripheral nerve size in normals and patients with polyneuropathy: an ultrasound study. *Muscle Nerve*. 2009;40(6):960-6.
17. Scheidl E, Böhm J, Simó M, Rózsa C, Bereznai B, Kovács T, et al. Ultrasonography of MADSAM neuropathy: focal nerve enlargements at sites of existing and resolved conduction blocks. *Neuromuscul Disord*. 2012;22(7):627-31.
18. Scheidl E, Böhm J, Simó M, Bereznai B, Bereczki D, Arányi Z. Different patterns of nerve enlargement in polyneuropathy subtypes as detected by ultrasonography. *Ultrasound Med Biol*. 2014;40(6):1138-45.

19. Sugimoto T, Ochi K, Hosomi N, Takahashi T, Ueno H, Nakamura T, et al. Ultrasonographic nerve enlargement of the median and ulnar nerves and the cervical nerve roots in patients with demyelinating Charcot-Marie-Tooth disease: distinction from patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *J Neurol*. 2013;260(10):2580-7.
20. Gallardo E, Noto Y, Simon NG. Ultrasound in the diagnosis of peripheral neuropathy: structure meets function in the neuromuscular clinic. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015;86(10):1066-74.
21. Bedewi MA, Abodonya A, Kotb M, Mahmoud G, Kamal S, Alqabbani A, et al. Estimation of ultrasound reference values for the upper limb peripheral nerves in adults: A cross-sectional study. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(50):e9306.
22. Bedewi MA, Abodonya A, Kotb M, Kamal S, Mahmoud G, Aldossari K, et al. Estimation of ultrasound reference values for the lower limb peripheral nerves in adults: A cross-sectional study. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(12):e0179.
23. Haun DW, Cho JC, Kettner NW. Normative cross-sectional area of the C5-C8 nerve roots using ultrasonography. *Ultrasound Med Biol*. 2010;36(9):1422-30.
24. Won SJ, Kim BJ, Park KS, Kim SH, Yoon JS. Measurement of cross-sectional area of cervical roots and brachial plexus trunks. *Muscle Nerve*. 2012;46(5):711-6.
25. Won SJ, Kim BJ, Park KS, Yoon JS, Choi H. Reference values for nerve ultrasonography in the upper extremity. *Muscle Nerve*. 2013;47(6):864-71.
26. Seok HY, Jang JH, Won SJ, Yoon JS, Park KS, Kim BJ. Cross-sectional area reference values of nerves in the lower extremities using ultrasonography. *Muscle Nerve*. 2014;50(4):564-70.
27. Kerasnoudis A, Pitarokoili K, Behrendt V, Gold R, Yoon MS. Cross sectional area reference values for sonography of peripheral nerves and brachial plexus. *Clin Neurophysiol*. 2013;124(9):1881-8.
28. Takeuchi M, Wakao N, Kamiya M, Osuka K, Matsuo N, Terasawa T, et al. Morphological distinction of cervical nerve roots associated with motor function in 219 healthy volunteers: a multicenter prospective study. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2014;39(16):E944-9.
29. Sugimoto T, Ochi K, Hosomi N, Mukai T, Ueno H, Takahashi T, et al. Ultrasonographic reference sizes of the median and ulnar nerves and the cervical nerve roots in healthy Japanese adults. *Ultrasound Med Biol*. 2013;39(9):1560-70.
30. Boehm J, Scheidl E, Bereczki D, Schelle T, Arányi Z. High-resolution ultrasonography of peripheral nerves: measurements on 14 nerve segments in 56 healthy subjects and reliability assessments. *Ultraschall Med*. 2014;35(5):459-67.
31. Qrimli M, Ebadi H, Breiner A, Siddiqui H, Alabdali M, Abraham A, et al. Reference values for ultrasonography of peripheral nerves. *Muscle Nerve*. 2016;53(4):538-44.
32. Cartwright MS, Mayans DR, Gillson NA, Griffin LP, Walker FO. Nerve cross-sectional area in extremes of age. *Muscle Nerve*. 2013;47(6):890-3.
33. Yiu EM, Brockley CR, Lee KJ, Carroll K, de Valle K, Kennedy R, et al. Peripheral nerve ultrasound in pediatric Charcot-Marie-Tooth disease type 1A. *Neurology*. 2015;84(6):569-74.
34. Schubert C, Grimm AS, Stahl JH, Küpper H, Kegele J, Wittlinger J, et al. Nerve ultrasound reference data in children from two to seven years. *Clin Neurophysiol*. 2020;131(4):859-65.
35. Grimm A, Décard BF, Bischof A, Axer H. Ultrasound of the peripheral nerves in systemic vasculitic neuropathies. *J Neurol Sci*. 2014;347(1-2):44-9.
36. Grimm A, Décard BF, Athanasopoulou I, Schweikert K, Sinnreich M, Axer H. Nerve ultrasound for differentiation between amyotrophic lateral sclerosis and multifocal motor neuropathy. *J Neurol*. 2015;262(4):870-80.
37. Daroff RBJ, Joseph Mazziotta, John C. Pomeroy, Scott L. Bradley's *Neurology in Clinical Practice* 2015.

38. Dellon, A.L. Evaluation of Sensibility and Reeducation of Sensation in the Hand: Williams & Wilkins; 1981; 4th Printing, Reprinted 2015.
39. Stewart JD. Peripheral nerve fascicles: anatomy and clinical relevance. *Muscle Nerve*. 2003;28(5):525-41.
40. Lundborg, G. Intraneural microvascular pathophysiology as related to ischemia and nerve injury. *Reconstructive Microsurgery*: Little, Brown; 1977.
41. Lundborg G. The intrinsic vascularization of human peripheral nerves: structural and functional aspects. *J Hand Surg Am*. 1979;4(1):34-41.
42. García-Porrero JA, Hurlé JM. Anatomía Humana: McGraw-Hill; 2005.
43. Ironside JW, Smith C. Underwood's Pathology. 7 ed: Elsevier Ltd.; 2019.
44. Willison HJ, Winer JB. Clinical evaluation and investigation of neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003;74 Suppl 2:ii3-ii8.
45. Zarranz J. Neurología 5th ed. Elsevier.
46. Manual de enfermedades neuromusculares: Ergon.
47. Latov N. Diagnosis and treatment of chronic acquired demyelinating polyneuropathies. *Nat Rev Neurol*. 2014;10(8):435-46.
48. Neligan A, Reilly MM, Lunn MP. CIDP: mimics and chameleons. *Pract Neurol*. 2014;14(6):399-408.
49. Fernandez CE, Franz CK, Ko JH, Walter JM, Koralnik IJ, Ahlawat S, et al. Imaging Review of Peripheral Nerve Injuries in Patients with COVID-19. *Radiology*. 2021;298(3):E117-E30.
50. Hoddick WK, Callen PW, Filly RA, Mahony BS, Edwards MB. Ultrasound evaluation of benign sciatic nerve sheath tumors. *J Ultrasound Med*. 1984;3(11):505-7.
51. Hughes DG, Wilson DJ. Ultrasound appearances of peripheral nerve tumours. *Br J Radiol*. 1986;59(706):1041-3.
52. Chinn DH, Filly RA, Callen PW. Unusual ultrasonographic appearance of a solid schwannoma. *J Clin Ultrasound*. 1982;10(5):243-5.
53. Reuter KL, Raptopoulos V, DeGirolami U, Akins CM. Ultrasonography of a plexiform neurofibroma of the popliteal fossa. *J Ultrasound Med*. 1982;1(5):209-11.
54. Brill NA, Tyler DJ. Quantification of human upper extremity nerves and fascicular anatomy. *Muscle Nerve*. 2017;56(3):463-71.
55. Jacob D, Creteur V, Courthaliac C, Bargoin R, Sassus B, Bacq C, et al. Sonoanatomy of the ulnar nerve in the cubital tunnel: a multicentre study by the GEL. *Eur Radiol*. 2004;14(10):1770-3.
56. Green JR, Rayan GM. The cubital tunnel: anatomic, histologic, and biomechanical study. *J Shoulder Elbow Surg*. 1999;8(5):466-70.
57. Cartwright MS, Baute V, Caress JB, Walker FO. Ultrahigh-frequency ultrasound of fascicles in the median nerve at the wrist. *Muscle Nerve*. 2017;56(4):819-22.
58. Demondion X, Herbinet P, Boutry N, Fontaine C, Francke JP, Cotten A. Sonographic mapping of the normal brachial plexus. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2003;24(7):1303-9.
59. Sheppard DG, Iyer RB, Fenstermacher MJ. Brachial plexus: demonstration at US. *Radiology*. 1998;208(2):402-6.
60. Martinoli C, Bianchi S, Santacroce E, Pugliese F, Graif M, Derchi LE. Brachial plexus sonography: a technique for assessing the root level. *AJR Am J Roentgenol*. 2002;179(3):699-702.
61. Grimm AS, Schubert C, Grimm A, Stahl JH, Küpper H, Horber V, et al. Normative Observational Nerve Ultrasound Values in School-Age Children and Adolescents and Their Application to Hereditary Neuropathies. *Front Neurol*. 2020;11:303.
62. Matsuoka N, Kohriyama T, Ochi K, Nishitani M, Sueda Y, Mimori Y, et al. Detection of cervical nerve root hypertrophy by ultrasonography in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *J Neurol Sci*. 2004;219(1-2):15-21.

63. Bathala L, Kumar P, Kumar K, Shaik A, Visser LH. Normal values of median nerve cross-sectional area obtained by ultrasound along its course in the arm with electrophysiological correlations, in 100 Asian subjects. *Muscle Nerve*. 2014;49(2):284-6.
64. Grimm A, Winter N, Rattay TW, Härtig F, Dammeier NM, Auffenberg E, et al. A look inside the nerve - Morphology of nerve fascicles in healthy controls and patients with polyneuropathy. *Clin Neurophysiol*. 2017;128(12):2521-6.
65. Rattay TW, Winter N, Décard BF, Dammeier NM, Härtig F, Ceanga M, et al. Nerve ultrasound as follow-up tool in treated multifocal motor neuropathy. *Eur J Neurol*. 2017;24(9):1125-34.
66. Di Pasquale A, Morino S, Loreti S, Bucci E, Vanacore N, Antonini G. Peripheral nerve ultrasound changes in CIDP and correlations with nerve conduction velocity. *Neurology*. 2015;84(8):803-9.
67. Riegler G, Drlicek G, Kronnerwetter C, Heule R, Bieri O, Bodner G, et al. High-Resolution Axonal Bundle (Fascicle) Assessment and Triple-Echo Steady-State T2 Mapping of the Median Nerve at 7 T: Preliminary Experience. *Invest Radiol*. 2016;51(8):529-35.
68. Sunderland S. The intraneural topography of the radial, median and ulnar nerves. *Brain*. 1945;68:243-99.
69. Visser LH, Jain S, Lokesh B, Suneetha S, Subbanna J. Morphological changes of the epineurium in leprosy: a new finding detected by high-resolution sonography. *Muscle Nerve*. 2012;46(1):38-41.
70. Tagliafico AS, Isaac A, Bignotti B, Rossi F, Zaottini F, Martinoli C. Nerve Tumors: What the MSK Radiologist Should Know. *Semin Musculoskelet Radiol*. 2019;23(1):76-84.
71. Goedee HS, Brekelmans GJ, Visser LH. Multifocal enlargement and increased vascularization of peripheral nerves detected by sonography in CIDP: a pilot study. *Clin Neurophysiol*. 2014;125(1):154-9.
72. Jain S, Visser LH, Praveen TL, Rao PN, Surekha T, Ellanti R, et al. High-resolution sonography: a new technique to detect nerve damage in leprosy. *PLoS Negl Trop Dis*. 2009;3(8):e498.
73. Abreu E, Aubert S, Wavreille G, Gheno R, Canella C, Cotten A. Peripheral tumor and tumor-like neurogenic lesions. *Eur J Radiol*. 2013;82(1):38-50.
74. Gruber H, Glodny B, Bendix N, Tzankov A, Peer S. High-resolution ultrasound of peripheral neurogenic tumors. *Eur Radiol*. 2007;17(11):2880-8.
75. Hochman MG, Zilberfarb JL. Nerves in a pinch: imaging of nerve compression syndromes. *Radiol Clin North Am*. 2004;42(1):221-45.
76. Cartwright MS, Hobson-Webb LD, Boon AJ, Alter KE, Hunt CH, Flores VH, et al. Evidence-based guideline: neuromuscular ultrasound for the diagnosis of carpal tunnel syndrome. *Muscle Nerve*. 2012;46(2):287-93.
77. Cartwright MS, Demar S, Griffin LP, Balakrishnan N, Harris JM, Walker FO. Validity and reliability of nerve and muscle ultrasound. *Muscle Nerve*. 2013;47(4):515-21.
78. Beekman R, Schoemaker MC, Van Der Plas JP, Van Den Berg LH, Franssen H, Wokke JH, et al. Diagnostic value of high-resolution sonography in ulnar neuropathy at the elbow. *Neurology*. 2004;62(5):767-73.
79. Thoires K, Williams M, Wilkinson M. Sonographic measurements of the ulnar nerve and the cubital tunnel at the elbow: Interobserver reproducibility. *Radiography*. 2005;11(4):277-83.
80. Mondelli M, Filippou G, Frediani B, Aretini A. Ultrasonography in ulnar neuropathy at the elbow: relationships to clinical and electrophysiological findings. *Neurophysiol Clin*. 2008;38(4):217-26.
81. Volpe A, Rossato G, Bottanelli M, Marchetta A, Caramaschi P, Bambara LM, et al. Ultrasound evaluation of ulnar neuropathy at the elbow: correlation with electrophysiological studies. *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48(9):1098-101.

82. Alshami AM, Cairns CW, Wylie BK, Souvlis T, Coppieters MW. Reliability and size of the measurement error when determining the cross-sectional area of the tibial nerve at the tarsal tunnel with ultrasonography. *Ultrasound Med Biol*. 2009;35(7):1098-102.
83. Chalian M, Chhabra A. Top-10 Tips for Getting Started with Magnetic Resonance Neurography. *Semin Musculoskelet Radiol*. 2019;23(4):347-60.
84. Howe FA, Filler AG, Bell BA, Griffiths JR. Magnetic resonance neurography. *Magn Reson Med*. 1992;28(2):328-38.
85. Filler AG, Howe FA, Hayes CE, Kliot M, Winn HR, Bell BA, et al. Magnetic resonance neurography. *Lancet*. 1993;341(8846):659-61.
86. Hiltunen J, Suortti T, Arvela S, Seppä M, Joensuu R, Hari R. Diffusion tensor imaging and tractography of distal peripheral nerves at 3 T. *Clin Neurophysiol*. 2005;116(10):2315-23.
87. Drake-Pérez M, Boto J, Fitsiori A, Lovblad K, Vargas MI. Clinical applications of diffusion weighted imaging in neuroradiology. *Insights Imaging*. 2018;9(4):535-47.
88. Kalia V, Jacobson JA. Imaging of Peripheral Nerves of the Upper Extremity. *Radiol Clin North Am*. 2019;57(5):1063-71.
89. Sneag DB, Queler S. Technological Advancements in Magnetic Resonance Neurography. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2019;19(10):75.
90. Zhang Y, He X, Li J, Ye J, Han W, Zhou S, et al. An MRI study of the tibial nerve in the ankle canal and its branches: a method of multiplanar reformation with 3D-FIESTA-C sequences. *BMC Med Imaging*. 2021;21(1):51.
91. Chhabra A, Madhuranthakam AJ, Andreisek G. Magnetic resonance neurography: current perspectives and literature review. *Eur Radiol*. 2018;28(2):698-707.
92. Martín Noguerol T, Barousse R. Update in the evaluation of peripheral nerves by MRI, from morphological to functional neurography. *Radiologia*. 2020;62(2):90-101.
93. Chhabra A, Andreisek G, Soldatos T, Wang KC, Flammang AJ, Belzberg AJ, et al. MR neurography: past, present, and future. *AJR Am J Roentgenol*. 2011;197(3):583-91.
94. Subhawong TK, Wang KC, Thawait SK, Williams EH, Hashemi SS, Machado AJ, et al. High resolution imaging of tunnels by magnetic resonance neurography. *Skeletal Radiol*. 2012;41(1):15-31.
95. Chhabra A, Chalian M, Soldatos T, Andreisek G, Faridian-Aragh N, Williams E, et al. 3-T high-resolution MR neurography of sciatic neuropathy. *AJR Am J Roentgenol*. 2012;198(4):W357-64.
96. Chung T, Prasad K, Lloyd TE. Peripheral neuropathy: clinical and electrophysiological considerations. *Neuroimaging Clin N Am*. 2014;24(1):49-65.
97. Martín Noguerol T, Barousse R, Socolovsky M, Luna A. Quantitative magnetic resonance (MR) neurography for evaluation of peripheral nerves and plexus injuries. *Quant Imaging Med Surg*. 2017;7(4):398-421.
98. Ahlawat S, Chhabra A, Blakely J. Magnetic resonance neurography of peripheral nerve tumors and tumorlike conditions. *Neuroimaging Clin N Am*. 2014;24(1):171-92.
99. Martín Noguerol T, Barousse R, Gómez Cabrera M, Socolovsky M, Bencardino JT, Luna A. Functional MR Neurography in Evaluation of Peripheral Nerve Trauma and Postsurgical Assessment. *Radiographics*. 2019;39(2):427-46.
100. Holzgrefe RE, Wagner ER, Singer AD, Daly CA. Imaging of the Peripheral Nerve: Concepts and Future Direction of Magnetic Resonance Neurography and Ultrasound. *J Hand Surg Am*. 2019;44(12):1066-79.
101. Buchberger W, Schön G, Strasser K, Jungwirth W. High-resolution ultrasonography of the carpal tunnel. *J Ultrasound Med*. 1991;10(10):531-7.
102. Klauser AS, Buzzegoli T, Taljanovic MS, Strobl S, Rauch S, Teh J, et al. Nerve Entrapment Syndromes at the Wrist and Elbow by Sonography. *Semin Musculoskelet Radiol*. 2018;22(3):344-53.

103. Pham K, Gupta R. Understanding the mechanisms of entrapment neuropathies. Review article. *Neurosurg Focus*. 2009;26(2):E7.
104. Tapadia M, Mozaffar T, Gupta R. Compressive neuropathies of the upper extremity: update on pathophysiology, classification, and electrodiagnostic findings. *J Hand Surg Am*. 2010;35(4):668-77.
105. Hill S, Hall S. Microscopic anatomy of the posterior interosseous and median nerves at sites of potential entrapment in the forearm. *J Hand Surg Br*. 1999;24(2):170-6.
106. Jefferson D, Eames RA. Subclinical entrapment of the lateral femoral cutaneous nerve: an autopsy study. *Muscle Nerve*. 1979;2(2):145-54.
107. Thomas P, Fullerton P. Nerve fibre size in the carpal tunnel syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1963;26:520-7.
108. Rydevik B, Lundborg G. Permeability of intraneural microvessels and perineurium following acute, graded experimental nerve compression. *Scand J Plast Reconstr Surg*. 1977;11(3):179-87.
109. Cartwright MS, White DL, Demar S, Wiesler ER, Sarlikiotis T, Chloros GD, et al. Median nerve changes following steroid injection for carpal tunnel syndrome. *Muscle Nerve*. 2011;44(1):25-9.
110. Aboonq MS. Pathophysiology of carpal tunnel syndrome. *Neurosciences (Riyadh)*. 2015;20(1):4-9.
111. Tai TW, Wu CY, Su FC, Chern TC, Jou IM. Ultrasonography for diagnosing carpal tunnel syndrome: a meta-analysis of diagnostic test accuracy. *Ultrasound Med Biol*. 2012;38(7):1121-8.
112. Mallouhi A, Pölzl P, Pölzl P, Trieb T, Piza H, Bodner G. Predictors of carpal tunnel syndrome: accuracy of gray-scale and color Doppler sonography. *AJR Am J Roentgenol*. 2006;186(5):1240-5.
113. Nakamichi K, Tachibana S. Restricted motion of the median nerve in carpal tunnel syndrome. *J Hand Surg Br*. 1995;20(4):460-4.
114. Filippou G, Mondelli M, Greco G, Bertoldi I, Frediani B, Galeazzi M, et al. Ulnar neuropathy at the elbow: how frequent is the idiopathic form? An ultrasonographic study in a cohort of patients. *Clin Exp Rheumatol*. 2010;28(1):63-7.
115. Cartwright MS, Walker FO. Neuromuscular ultrasound in common entrapment neuropathies. *Muscle Nerve*. 2013;48(5):696-704.
116. Keen NN, Chin CT, Engstrom JW, Saloner D, Steinbach LS. Diagnosing ulnar neuropathy at the elbow using magnetic resonance neurography. *Skeletal Radiol*. 2012;41(4):401-7.
117. Husarik DB, Saupe N, Pfirrmann CW, Jost B, Hodler J, Zanetti M. Elbow nerves: MR findings in 60 asymptomatic subjects--normal anatomy, variants, and pitfalls. *Radiology*. 2009;252(1):148-56.
118. Abicalaf CA, de Barros N, Sernik RA, Pimentel BF, Braga-Baiak A, Braga L, et al. Ultrasound evaluation of patients with carpal tunnel syndrome before and after endoscopic release of the transverse carpal ligament. *Clin Radiol*. 2007;62(9):891-4; discussion 5-6.
119. Li M, Jiang J, Zhou Q, Zhang C. Sonographic follow-up after endoscopic carpal tunnel release for severe carpal tunnel syndrome: a one-year neuroanatomical prospective observational study. *BMC Musculoskelet Disord*. 2019;20(1):157.
120. Tagliafico A, Altafini L, Garello I, Marchetti A, Gennaro S, Martinoli C. Traumatic neuropathies: spectrum of imaging findings and postoperative assessment. *Semin Musculoskelet Radiol*. 2010;14(5):512-22.
121. Chiou HJ, Chou YH, Chiou SY, Liu JB, Chang CY. Peripheral nerve lesions: role of high-resolution US. *Radiographics*. 2003;23(6):e15.
122. Deshmukh SD, Samet J, Fayad LM, Ahlawat S. Magnetic resonance neurography of traumatic pediatric peripheral nerve injury: beyond birth-related brachial palsy. *Pediatr Radiol*. 2019;49(7):954-64.



123. Brown JM, Yablon CM, Morag Y, Brandon CJ, Jacobson JA. US of the Peripheral Nerves of the Upper Extremity: A Landmark Approach. *Radiographics*. 2016;36(2):452-63.
124. Abdel Razek AAK, Gamaleldin OA, Elsebaie NA. Peripheral Nerve Sheath Tumors of Head and Neck: Imaging-Based Review of World Health Organization Classification. *J Comput Assist Tomogr*. 2020;44(6):928-40.
125. Reynolds DL, Jacobson JA, Inampudi P, Jamadar DA, Ebrahim FS, Hayes CW. Sonographic characteristics of peripheral nerve sheath tumors. *AJR Am J Roentgenol*. 2004;182(3):741-4.
126. Pilavaki M, Chourmouzi D, Kiziridou A, Skordalaki A, Zarampoukas T, Drevelengas A. Imaging of peripheral nerve sheath tumors with pathologic correlation: pictorial review. *Eur J Radiol*. 2004;52(3):229-39.
127. Winter N, Rattay TW, Axer H, Schäffer E, Décard BF, Gugel I, et al. Ultrasound assessment of peripheral nerve pathology in neurofibromatosis type 1 and 2. *Clin Neurophysiol*. 2017;128(5):702-6.
128. Telleman JA, Stellingwerff MD, Brekelmans GJ, Visser LH. Nerve ultrasound: A useful screening tool for peripheral nerve sheath tumors in NF1? *Neurology*. 2017;88(17):1615-22.
129. Jee WH, Oh SN, McCauley T, Ryu KN, Suh JS, Lee JH, et al. Extraaxial neurofibromas versus neurilemmomas: discrimination with MRI. *AJR Am J Roentgenol*. 2004;183(3):629-33.
130. Pitarokoli K, Kerasnoudis A, Behrendt V, Labedi A, Ayzenberg I, Gold R, et al. Facing the diagnostic challenge: Nerve ultrasound in diabetic patients with neuropathic symptoms. *Muscle Nerve*. 2016;54(1):18-24.
131. Borire AA, Issar T, Kwai NC, Visser LH, Simon NG, Poynten AM, et al. Correlation between markers of peripheral nerve function and structure in type 1 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*. 2018;34(7):e3028.
132. Simon NG, Ayer G, Lomen-Hoerth C. Is IVIg therapy warranted in progressive lower motor neuron syndromes without conduction block? *Neurology*. 2013;81(24):2116-20.
133. Berciano J, Sevilla T, Casasnovas C, Sivera R, Vélchez JJ, Infante J, et al. [Guidelines for molecular diagnosis of Charcot-Marie-Tooth disease]. *Neurologia*. 2012;27(3):169-78.
134. Combarros O, Calleja J, Polo JM, Berciano J. Prevalence of hereditary motor and sensory neuropathy in Cantabria. *Acta Neurol Scand*. 1987;75(1):9-12.
135. PJ. D. Inherited neuronal degeneration and atrophy affecting peripheral motor, sensory, and autonomic neurons. *Peripheral neuropathy: Saunders, Philadelphia; 1984*.
136. Barreto LC, Oliveira FS, Nunes PS, de França Costa IM, Garcez CA, Goes GM, et al. Epidemiologic Study of Charcot-Marie-Tooth Disease: A Systematic Review. *Neuroepidemiology*. 2016;46(3):157-65.
137. Murphy SM, Laura M, Fawcett K, Pandraud A, Liu YT, Davidson GL, et al. Charcot-Marie-Tooth disease: frequency of genetic subtypes and guidelines for genetic testing. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2012;83(7):706-10.
138. Lupski JR, de Oca-Luna RM, Slaugenhaupt S, Pentao L, Guzzetta V, Trask BJ, et al. DNA duplication associated with Charcot-Marie-Tooth disease type 1A. *Cell*. 1991;66(2):219-32.
139. Raeymaekers P, Timmerman V, Nelis E, De Jonghe P, Hoogendijk JE, Baas F, et al. Duplication in chromosome 17p11.2 in Charcot-Marie-Tooth neuropathy type 1a (CMT 1a). The HMSN Collaborative Research Group. *Neuromuscul Disord*. 1991;1(2):93-7.
140. Morena J, Gupta A, Hoyle JC. Charcot-Marie-Tooth: From Molecules to Therapy. *Int J Mol Sci*. 2019;20(14).
141. Harding AE, Thomas PK. The clinical features of hereditary motor and sensory neuropathy types I and II. *Brain*. 1980;103(2):259-80.

142. Thomas PK, Marques W, Davis MB, Sweeney MG, King RH, Bradley JL, et al. The phenotypic manifestations of chromosome 17p11.2 duplication. *Brain*. 1997;120 ( Pt 3):465-78.
143. Padua L, Coraci D, Lucchetta M, Paolasso I, Pazzaglia C, Granata G, et al. Different nerve ultrasound patterns in charcot-marie-tooth types and hereditary neuropathy with liability to pressure palsies. *Muscle Nerve*. 2018;57(1):E18-E23.
144. Zaidman CM, Harms MB, Pestronk A. Ultrasound of inherited vs. acquired demyelinating polyneuropathies. *J Neurol*. 2013;260(12):3115-21.
145. Pazzaglia C, Minciotti I, Coraci D, Briani C, Padua L. Ultrasound assessment of sural nerve in Charcot-Marie-Tooth 1A neuropathy. *Clin Neurophysiol*. 2013;124(8):1695-9.
146. Grimm A, Rasenack M, Athanasopoulou IM, Dammeier NM, Lipski C, Wolking S, et al. The modified ultrasound pattern sum score mUPSS as additional diagnostic tool for genetically distinct hereditary neuropathies. *J Neurol*. 2016;263(2):221-30.
147. Cartwright MS, Brown ME, Eulitt P, Walker FO, Lawson VH, Caress JB. Diagnostic nerve ultrasound in Charcot-Marie-Tooth disease type 1B. *Muscle Nerve*. 2009;40(1):98-102.
148. Luigetti M, Sabatelli M, Bellone E, Fabrizi GM, Padua L, Granata G. Nerve ultrasound in patients with CMT1C: description of 3 cases. *Muscle Nerve*. 2015;51(5):781-2.
149. Schreiber S, Oldag A, Kornblum C, Kollewe K, Kropf S, Schoenfeld A, et al. Sonography of the median nerve in CMT1A, CMT2A, CMTX, and HNPP. *Muscle Nerve*. 2013;47(3):385-95.
150. Sivera R, Espinós C, Vélchez JJ, Mas F, Martínez-Rubio D, Chumillas MJ, et al. Phenotypical features of the p.R120W mutation in the GDAP1 gene causing autosomal dominant Charcot-Marie-Tooth disease. *J Peripher Nerv Syst*. 2010;15(4):334-44.
151. Berciano J, Gallardo E, García A, Ramón C, Mateo I, Infante J, et al. CMT1A duplication: refining the minimal adult phenotype. *J Peripher Nerv Syst*. 2008;13(4):310-2.
152. Gallardo E, García A, Combarros O, Berciano J. Charcot-Marie-Tooth disease type 1A duplication: spectrum of clinical and magnetic resonance imaging features in leg and foot muscles. *Brain*. 2006;129(Pt 2):426-37.
153. Beekman R, Visser LH. Sonographic detection of diffuse peripheral nerve enlargement in hereditary neuropathy with liability to pressure palsies. *J Clin Ultrasound*. 2002;30(7):433-6.
154. Hooper DR, Lawson W, Smith L, Baker SK. Sonographic features in hereditary neuropathy with liability to pressure palsies. *Muscle Nerve*. 2011;44(6):862-7.
155. Kim SH, Yang SN, Yoon JS, Park BJ. Sonographic evaluation of the peripheral nerves in hereditary neuropathy with liability to pressure palsies: a case report. *Ann Rehabil Med*. 2014;38(1):109-15.
156. Ginanneschi F, Filippou G, Giannini F, Carluccio MA, Adinolfi A, Frediani B, et al. Sonographic and electrodiagnostic features of hereditary neuropathy with liability to pressure palsies. *J Peripher Nerv Syst*. 2012;17(4):391-8.
157. Bayrak AO, Bayrak IK, Battaloglu E, Ozes B, Yildiz O, Onar MK. Ultrasonographic findings in hereditary neuropathy with liability to pressure palsies. *Neurol Res*. 2015;37(2):106-11.
158. Dyck PJ, Lais AC, Ohta M, Bastron JA, Okazaki H, Groover RV. Chronic inflammatory polyradiculoneuropathy. *Mayo Clin Proc*. 1975;50(11):621-37.
159. Katz JS, Saperstein DS, Gronseth G, Amato AA, Barohn RJ. Distal acquired demyelinating symmetric neuropathy. *Neurology*. 2000;54(3):615-20.
160. Lewis RA, Sumner AJ, Brown MJ, Asbury AK. Multifocal demyelinating neuropathy with persistent conduction block. *Neurology*. 1982;32(9):958-64.
161. Oh SJ, Joy JL, Kuruoglu R. "Chronic sensory demyelinating neuropathy": chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy presenting as a pure sensory neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1992;55(8):677-80.

162. Research criteria for diagnosis of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP). Report from an Ad Hoc Subcommittee of the American Academy of Neurology AIDS Task Force. *Neurology*. 1991;41(5):617-8.
163. Allen JA, Lewis RA. CIDP diagnostic pitfalls and perception of treatment benefit. *Neurology*. 2015;85(6):498-504.
164. Bromberg MB. Review of the evolution of electrodiagnostic criteria for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Muscle Nerve*. 2011;43(6):780-94.
165. Rajabally YA, Nicolas G, Piéret F, Bouche P, Van den Bergh PY. Validity of diagnostic criteria for chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: a multicentre European study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009;80(12):1364-8.
166. Kerasnoudis A, Pitarokoili K, Behrendt V, Gold R, Yoon MS. Nerve ultrasound score in distinguishing chronic from acute inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Clin Neurophysiol*. 2014;125(3):635-41.
167. Grimm A, Décard BF, Axer H, Fuhr P. The Ultrasound pattern sum score - UPSS. A new method to differentiate acute and subacute neuropathies using ultrasound of the peripheral nerves. *Clin Neurophysiol*. 2015;126(11):2216-25.
168. Grimm A, Heiling B, Schumacher U, Witte OW, Axer H. Ultrasound differentiation of axonal and demyelinating neuropathies. *Muscle Nerve*. 2014;50(6):976-83.
169. Bunschoten C, Jacobs BC, Van den Bergh PYK, Cornblath DR, van Doorn PA. Progress in diagnosis and treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Lancet Neurol*. 2019;18(8):784-94.
170. Jang JH, Cho CS, Yang KS, Seok HY, Kim BJ. Pattern analysis of nerve enlargement using ultrasonography in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Clin Neurophysiol*. 2014;125(9):1893-9.
171. Grimm A, Thomaser AL, Peters N, Fuhr P. Neurological picture. Vagal hypertrophy in immune-mediated neuropathy visualised with high-resolution ultrasound (HR-US). *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015;86(11):1277-8.
172. Padua L, Martinoli C, Pazzaglia C, Lucchetta M, Granata G, Erra C, et al. Intra- and internerve cross-sectional area variability: new ultrasound measures. *Muscle Nerve*. 2012;45(5):730-3.
173. Tazawa K, Matsuda M, Yoshida T, Shimojima Y, Gono T, Morita H, et al. Spinal nerve root hypertrophy on MRI: clinical significance in the diagnosis of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Intern Med*. 2008;47(23):2019-24.
174. Adachi Y, Sato N, Okamoto T, Sasaki M, Komaki H, Yamashita F, et al. Brachial and lumbar plexuses in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: MRI assessment including apparent diffusion coefficient. *Neuroradiology*. 2011;53(1):3-11.
175. Sinclair CD, Miranda MA, Cowley P, Morrow JM, Davagnanam I, Mehta H, et al. MRI shows increased sciatic nerve cross sectional area in inherited and inflammatory neuropathies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2011;82(11):1283-6.
176. Lozeron P, Lacour MC, Vandendries C, Théaudin M, Cauquil C, Denier C, et al. Contribution of plexus MRI in the diagnosis of atypical chronic inflammatory demyelinating polyneuropathies. *J Neurol Sci*. 2016;360:170-5.
177. Van den Bergh PY, Hadden RD, Bouche P, Cornblath DR, Hahn A, Illa I, et al. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society guideline on management of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society - first revision. *Eur J Neurol*. 2010;17(3):356-63.
178. Shibuya K, Sugiyama A, Ito S, Misawa S, Sekiguchi Y, Mitsuma S, et al. Reconstruction magnetic resonance neurography in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Ann Neurol*. 2015;77(2):333-7.

179. Gasparotti R, Padua L, Briani C, Lauria G. New technologies for the assessment of neuropathies. *Nat Rev Neurol*. 2017;13(4):203-16.
180. Zaidman CM, Pestronk A. Nerve size in chronic inflammatory demyelinating neuropathy varies with disease activity and therapy response over time: a retrospective ultrasound study. *Muscle Nerve*. 2014;50(5):733-8.
181. Kerasnoudis A, Pitarokoili K, Gold R, Yoon MS. Nerve Ultrasound and Electrophysiology for Therapy Monitoring in Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy. *J Neuroimaging*. 2015;25(6):931-9.
182. Beekman R, van den Berg LH, Franssen H, Visser LH, van Asseldonk JT, Wokke JH. Ultrasonography shows extensive nerve enlargements in multifocal motor neuropathy. *Neurology*. 2005;65(2):305-7.
183. Kerasnoudis A, Pitarokoili K, Behrendt V, Gold R, Yoon MS. Multifocal motor neuropathy: correlation of nerve ultrasound, electrophysiological, and clinical findings. *J Peripher Nerv Syst*. 2014;19(2):165-74.
184. Van Es HW, Van den Berg LH, Franssen H, Witkamp TD, Ramos LM, Notermans NC, et al. Magnetic resonance imaging of the brachial plexus in patients with multifocal motor neuropathy. *Neurology*. 1997;48(5):1218-24.
185. Berciano J. Axonal degeneration in Guillain-Barré syndrome: a reappraisal. *J Neurol*. 2020.
186. van den Berg B, Walgaard C, Drenthen J, Fokke C, Jacobs BC, van Doorn PA. Guillain-Barré syndrome: pathogenesis, diagnosis, treatment and prognosis. *Nat Rev Neurol*. 2014;10(8):469-82.
187. Ogawara K, Kuwabara S, Mori M, Hattori T, Koga M, Yuki N. Axonal Guillain-Barré syndrome: relation to anti-ganglioside antibodies and *Campylobacter jejuni* infection in Japan. *Ann Neurol*. 2000;48(4):624-31.
188. Jacobs BC, Hazenberg MP, van Doorn PA, Endtz HP, van der Meché FG. Cross-reactive antibodies against gangliosides and *Campylobacter jejuni* lipopolysaccharides in patients with Guillain-Barré or Miller Fisher syndrome. *J Infect Dis*. 1997;175(3):729-33.
189. Aspinall GO, Fujimoto S, McDonald AG, Pang H, Kurjanczyk LA, Penner JL. Lipopolysaccharides from *Campylobacter jejuni* associated with Guillain-Barré syndrome patients mimic human gangliosides in structure. *Infect Immun*. 1994;62(5):2122-5.
190. Yuki N, Susuki K, Koga M, Nishimoto Y, Odaka M, Hirata K, et al. Carbohydrate mimicry between human ganglioside GM1 and *Campylobacter jejuni* lipooligosaccharide causes Guillain-Barre syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004;101(31):11404-9.
191. Hahn AF, Feasby TE, Wilkie L, Lovgren D. P2-peptide induced experimental allergic neuritis: a model to study axonal degeneration. *Acta Neuropathol*. 1991;82(1):60-5.
192. Berciano J. Inflammatory oedema of nerve trunks may be pathogenic in very early Guillain-Barré syndrome. *Acta Neurol Belg*. 2020;120(5):1061-5.
193. Susuki K, Nishimoto Y, Yamada M, Baba M, Ueda S, Hirata K, et al. Acute motor axonal neuropathy rabbit model: immune attack on nerve root axons. *Ann Neurol*. 2003;54(3):383-8.
194. Kuwabara S, Yuki N. Axonal Guillain-Barré syndrome: concepts and controversies. *Lancet Neurol*. 2013;12(12):1180-8.
195. Berciano J, Orizaola P, Gallardo E, Pelayo-Negro AL, Sánchez-Juan P, Infante J, et al. Very early Guillain-Barré syndrome: A clinical-electrophysiological and ultrasonographic study. *Clin Neurophysiol Pract*. 2020;5:1-9.
196. Chiba A, Kusunoki S, Obata H, Machinami R, Kanazawa I. Serum anti-GQ1b IgG antibody is associated with ophthalmoplegia in Miller Fisher syndrome and Guillain-Barré syndrome: clinical and immunohistochemical studies. *Neurology*. 1993;43(10):1911-7.
197. Razali SNO, Arumugam T, Yuki N, Rozalli FI, Goh KJ, Shahrizaila N. Serial peripheral nerve ultrasound in Guillain-Barré syndrome. *Clin Neurophysiol*. 2016;127(2):1652-6.

198. Mori A, Nodera H, Takamatsu N, Maruyama-Saladini K, Osaki Y, Shimatani Y, et al. Sonographic evaluation of peripheral nerves in subtypes of Guillain-Barré syndrome. *J Neurol Sci.* 2016;364:154-9.
199. Décard BF, Fladt J, Axer H, Fischer D, Grimm A. Nerve ultrasound in Miller Fisher variant of Guillain-Barré syndrome. *Muscle Nerve.* 2015;52(6):1106-10.
200. Pestronk A, Cornblath DR, Ilyas AA, Baba H, Quarles RH, Griffin JW, et al. A treatable multifocal motor neuropathy with antibodies to GM1 ganglioside. *Ann Neurol.* 1988;24(1):73-8.
201. Berciano J, Sedano MJ, Pelayo-Negro AL, García A, Orizaola P, Gallardo E, et al. Proximal nerve lesions in early Guillain-Barré syndrome: implications for pathogenesis and disease classification. *J Neurol.* 2017;264(2):221-36.
202. Oguz-Akarsu E, Ozpar R, Mirzayev H, Acet-Ozturk NA, Hakyemez B, Ediger D, et al. Guillain-Barré Syndrome in a Patient With Minimal Symptoms of COVID-19 Infection. *Muscle Nerve.* 2020.
203. Almeida V, Mariotti P, Veltri S, Erra C, Padua L. Nerve ultrasound follow-up in a child with Guillain-Barré syndrome. *Muscle Nerve.* 2012;46(2):270-5.
204. Kerasnoudis A, Pitarokoili K, Behrendt V, Gold R, Yoon MS. Correlation of nerve ultrasound, electrophysiological, and clinical findings in post Guillain-Barré syndrome. *J Peripher Nerv Syst.* 2013;18(3):232-40.
205. Grimm A, Décard BF, Schramm A, Pröbstel AK, Rasenack M, Axer H, et al. Ultrasound and electrophysiologic findings in patients with Guillain-Barré syndrome at disease onset and over a period of six months. *Clin Neurophysiol.* 2016;127(2):1657-63.
206. Kuwabara S, Ogawara K, Mizobuchi K, Koga M, Mori M, Hattori T, et al. Isolated absence of F waves and proximal axonal dysfunction in Guillain-Barré syndrome with antiganglioside antibodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2000;68(2):191-5.
207. Gordon PH, Wilbourn AJ. Early electrodiagnostic findings in Guillain-Barré syndrome. *Arch Neurol.* 2001;58(6):913-7.
208. Vucic S, Cairns KD, Black KR, Chong PS, Cros D. Neurophysiologic findings in early acute inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Clin Neurophysiol.* 2004;115(10):2329-35.
209. Hiraga A, Kuwabara S, Ogawara K, Misawa S, Kanesaka T, Koga M, et al. Patterns and serial changes in electrodiagnostic abnormalities of axonal Guillain-Barré syndrome. *Neurology.* 2005;64(5):856-60.
210. Albertí MA, Alentorn A, Martínez-Yelamos S, Martínez-Matos JA, Povedano M, Montero J, et al. Very early electrodiagnostic findings in Guillain-Barré syndrome. *J Peripher Nerv Syst.* 2011;16(2):136-42.
211. Chanson JB, Echaniz-Laguna A. Early electrodiagnostic abnormalities in acute inflammatory demyelinating polyneuropathy: a retrospective study of 58 patients. *Clin Neurophysiol.* 2014;125(9):1900-5.
212. HAYMAKER WE, KERNOHAN JW. The Landry-Guillain-Barré syndrome; a clinicopathologic report of 50 fatal cases and a critique of the literature. *Medicine (Baltimore).* 1949;28(1):59-141.
213. Asbury AK, Arnason BG, Adams RD. The inflammatory lesion in idiopathic polyneuritis. Its role in pathogenesis. *Medicine (Baltimore).* 1969;48(3):173-215.
214. Kanda T, Hayashi H, Tanabe H, Tsubaki T, Oda M. A fulminant case of Guillain-Barré syndrome: topographic and fibre size related analysis of demyelinating changes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1989;52(7):857-64.
215. Griffin JW, Li CY, Ho TW, Xue P, Macko C, Gao CY, et al. Guillain-Barré syndrome in northern China. The spectrum of neuropathological changes in clinically defined cases. *Brain.* 1995;118 ( Pt 3):577-95.

216. Hafer-Macko CE, Sheikh KA, Li CY, Ho TW, Cornblath DR, McKhann GM, et al. Immune attack on the Schwann cell surface in acute inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Ann Neurol*. 1996;39(5):625-35.
217. Berciano J, Figols J, García A, Calle E, Illa I, Lafarga M, et al. Fulminant Guillain-Barré syndrome with universal inexcitability of peripheral nerves: a clinicopathological study. *Muscle Nerve*. 1997;20(7):846-57.
218. Berciano J, Berciano MT, Lafarga M. Cerebrospinal fluid pleocytosis with neutrophil leukocytes in Guillain-Barré syndrome. *Eur J Neurol*. 2004;11(9):645-6; author reply 6.
219. Powell HC, Myers RR, Mizisin AP, Olee T, Brostoff SW. Response of the axon and barrier endothelium to experimental allergic neuritis induced by autoreactive T cell lines. *Acta Neuropathol*. 1991;82(5):364-77.
220. Jain S, Visser LH, Yerasu MR, Raju R, Meena AK, Lokesh B, et al. Use of high resolution ultrasonography as an additional tool in the diagnosis of primary neuritic leprosy: a case report. *Lepr Rev*. 2013;84(2):161-5.
221. Bathala L, Kumar K, Pathapati R, Jain S, Visser LH. Ulnar neuropathy in hansen disease: clinical, high-resolution ultrasound and electrophysiologic correlations. *J Clin Neurophysiol*. 2012;29(2):190-3.
222. Elias J, Nogueira-Barbosa MH, Feltrin LT, Furini RB, Foss NT, Marques W, et al. Role of ulnar nerve sonography in leprosy neuropathy with electrophysiologic correlation. *J Ultrasound Med*. 2009;28(9):1201-9.
223. Frade MA, Nogueira-Barbosa MH, Lugão HB, Furini RB, Marques Júnior W, Foss NT. New sonographic measures of peripheral nerves: a tool for the diagnosis of peripheral nerve involvement in leprosy. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2013;108(3).
224. Lugão HB, Frade MA, Marques W, Foss NT, Nogueira-Barbosa MH. Ultrasonography of Leprosy Neuropathy: A Longitudinal Prospective Study. *PLoS Negl Trop Dis*. 2016;10(11):e0005111.
225. Chaduvula MV, Visser LH, Suneetha S, Suneetha L, Devaraju B, Ellanti R, et al. High-Resolution Sonography as an Additional Diagnostic and Prognostic Tool to Monitor Disease Activity in Leprosy: A Two-Year Prospective Study. *Ultraschall Med*. 2018;39(1):80-9.
226. Cartwright MS, Walker FO, Griffin LP, Caress JB. Peripheral nerve and muscle ultrasound in amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve*. 2011;44(3):346-51.
227. Nodera H, Takamatsu N, Shimatani Y, Mori A, Sato K, Oda M, et al. Thinning of cervical nerve roots and peripheral nerves in ALS as measured by sonography. *Clin Neurophysiol*. 2014;125(9):1906-11.
228. Schreiber S, Abdulla S, Debska-Vielhaber G, Machts J, Dannhardt-Stieger V, Feistner H, et al. Peripheral nerve ultrasound in amyotrophic lateral sclerosis phenotypes. *Muscle Nerve*. 2015;51(5):669-75.
229. Riazi S, Bril V, Perkins BA, Abbas S, Chan VW, Ngo M, et al. Can ultrasound of the tibial nerve detect diabetic peripheral neuropathy? A cross-sectional study. *Diabetes Care*. 2012;35(12):2575-9.
230. Liu F, Zhu J, Wei M, Bao Y, Hu B. Preliminary evaluation of the sural nerve using 22-MHz ultrasound: a new approach for evaluation of diabetic cutaneous neuropathy. *PLoS One*. 2012;7(4):e32730.
231. Watanabe T, Ito H, Sekine A, Katano Y, Nishimura T, Kato Y, et al. Sonographic evaluation of the peripheral nerve in diabetic patients: the relationship between nerve conduction studies, echo intensity, and cross-sectional area. *J Ultrasound Med*. 2010;29(5):697-708.
232. Zheng Y, Wang L, Krupka TM, Wang Z, Lu G, Zhang P, et al. The feasibility of using high frequency ultrasound to assess nerve ending neuropathy in patients with diabetic foot. *Eur J Radiol*. 2013;82(3):512-7.

233. Zochodne DW. Diabetic polyneuropathy: an update. *Curr Opin Neurol*. 2008;21(5):527-33.
234. Kang S, Kim SH, Yang SN, Yoon JS. Sonographic features of peripheral nerves at multiple sites in patients with diabetic polyneuropathy. *J Diabetes Complications*. 2016;30(3):518-23.
235. Breiner A, Qrimli M, Ebadi H, Alabdali M, Lovblom LE, Abraham A, et al. Peripheral nerve high-resolution ultrasound in diabetes. *Muscle Nerve*. 2017;55(2):171-8.
236. Arumugam T, Razali SN, Vethakkan SR, Rozalli FI, Shahrizaila N. Relationship between ultrasonographic nerve morphology and severity of diabetic sensorimotor polyneuropathy. *Eur J Neurol*. 2016;23(2):354-60.
237. Hobson-Webb LD, Massey JM, Juel VC. Nerve ultrasound in diabetic polyneuropathy: correlation with clinical characteristics and electrodiagnostic testing. *Muscle Nerve*. 2013;47(3):379-84.
238. Evans DH. Colour flow and motion imaging. *Proc Inst Mech Eng H*. 2010;224(2):241-53.
239. Ulaşlı AM, Tok F, Karaman A, Yaman F, Dikici O, Oruç S, et al. Nerve enlargement after cold exposure: a pilot study with ultrasound imaging. *Muscle Nerve*. 2014;49(4):502-5.
240. Lwanga SK, Lemeshow S. Sample size determination in health studies : a practical manual: World Health Organization; 1991.
241. Marrugat J, Vila J, Pavesi M, Sanz F. [Estimation of the sample size in clinical and epidemiological investigations]. *Med Clin (Barc)*. 1998;111(7):267-76.
242. Pértegas Díaz S, Pita Fernández S. Cálculo del tamaño muestral en estudios de casos y controles. *Cadernos de Atención primaria*. 2002;9:148-50.
243. Marrugat J, Vila J, Pavesi M, Sanz F. Estimation of the sample size in clinical and epidemiological investigations. *Med Clin (Barc)*. 1998;111(7):267-76.
244. Calculadora de tamaño muestral GRANMO Versión 7 2012 [Available from: <https://www.imim.es/ofertadeserveis/software-public/granmo/>].
245. Zar JH. *Biostatistical Analysis*: Prentice Hall; 2010.
246. Elliott AC, Woodward WA. *Statistical analysis quick reference guidebook with SPSS examples*. London: Sage Publications; 2007.
247. Peat J, Barton B. *Medical Statistics: A Guide to Data Analysis and Critical Appraisal*: Blackwell Publishing; 2008.
248. Ghasemi A, Zahediasl S. Normality tests for statistical analysis: a guide for non-statisticians. *Int J Endocrinol Metab*. 2012;10(2):486-9.
249. Pértegas-Díaz S, Pita-Fernández S. Determinación del tamaño muestral para calcular la significación del coeficiente de correlación. *Cad Aten Primaria*. 2002;9:209-11.
250. Hosmer DL, Stanley L. *Applied logistic regression*: Wiley; 1989.
251. Martínez González MÁ, Sánchez Villegas A, Toledo Atucha E, Faulin Fajardo J. *Bioestadística amigable*. 3rd ed: Elsevier; 2020.
252. Montero Granados R. *Modelos de regresión lineal múltiple*. Documentos de Trabajo en Economía Aplicada. Universidad de Granada. España.; 2016.
253. Kagawa M, Kerr D, Uchida H, Binns CW. Differences in the relationship between BMI and percentage body fat between Japanese and Australian-Caucasian young men. *Br J Nutr*. 2006;95(5):1002-7.
254. Puma A, Azulay N, Grecu N, Suply C, Panicucci E, Cambieri C, et al. Comparison of high-frequency and ultrahigh-frequency probes in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *J Neurol*. 2019;266(9):2277-85.
255. Druzhinin D, Naumova E, Nikitin S. Nerve ultrasound normal values in children and young adults. *Muscle Nerve*. 2019;60(6):757-61.
256. Niu J, Li Y, Zhang L, Ding Q, Cui L, Liu M. Cross-sectional area reference values for sonography of nerves in the upper extremities. *Muscle Nerve*. 2020;61(3):338-46.

257. Wang W, Wang Q. Sonographic measurements of normal C5-C8 nerve roots in children. *Muscle Nerve*. 2020;61(5):649-53.
258. Coraci D, Giovannini S, Loreti C, Ruggeri F, Padua L. The hyperchoic rim of the normal nerve in ultrasound: how significant is it? *Neurol Sci*. 2020;41(10):2985-7.
259. Wong SM, Griffith JF, Hui AC, Tang A, Wong KS. Discriminatory sonographic criteria for the diagnosis of carpal tunnel syndrome. *Arthritis Rheum*. 2002;46(7):1914-21.
260. Duncan I, Sullivan P, Lomas F. Sonography in the diagnosis of carpal tunnel syndrome. *AJR Am J Roentgenol*. 1999;173(3):681-4.
261. Yesildag A, Kutluhan S, Sengul N, Koyuncuoglu HR, Oyar O, Guler K, et al. The role of ultrasonographic measurements of the median nerve in the diagnosis of carpal tunnel syndrome. *Clin Radiol*. 2004;59(10):910-5.
262. Fink A, Teggeler M, Schmitz M, Janssen J, Pisters M. Reproducibility of Ultrasonographic Measurements of the Ulnar Nerve at the Cubital Tunnel. *Ultrasound Med Biol*. 2017;43(2):439-44.
263. Grimm A, Axer H, Heiling B, Winter N. Nerve ultrasound normal values - Readjustment of the ultrasound pattern sum score UPSS. *Clin Neurophysiol*. 2018;129(7):1403-9.
264. Tohgi H, Tsukagoshi H, Toyokura Y. Quantitative changes with age in normal sural nerves. *Acta Neuropathol*. 1977;38(3):213-20.
265. Sladjana UZ, Ivan JD, Bratislav SD. Microanatomical structure of the human sciatic nerve. *Surg Radiol Anat*. 2008;30(8):619-26.
266. Takeuchi M, Wakao N, Hirasawa A, Murotani K, Kamiya M, Osuka K, et al. Ultrasonography has a diagnostic value in the assessment of cervical radiculopathy: A prospective pilot study. *Eur Radiol*. 2017;27(8):3467-73.
267. Ryan CS, Conlee EM, Sharma R, Sorenson EJ, Boon AJ, Laughlin RS. Nerve conduction normal values for electrodiagnosis in pediatric patients. *Muscle Nerve*. 2019;60(2):155-60.
268. García A, Calleja J, Antolín FM, Berciano J. Peripheral motor and sensory nerve conduction studies in normal infants and children. *Clin Neurophysiol*. 2000;111(3):513-20.
269. Jacobs JM, Love S. Qualitative and quantitative morphology of human sural nerve at different ages. *Brain*. 1985;108 ( Pt 4):897-924.
270. Ouvrier RA, McLeod JG, Conchin T. Morphometric studies of sural nerve in childhood. *Muscle Nerve*. 1987;10(1):47-53.
271. Claes F, Meulstee J, Claessen-Oude Luttikhuis TT, Huygen PL, Verhagen WI. Usefulness of additional measurements of the median nerve with ultrasonography. *Neurol Sci*. 2010;31(6):721-5.
272. De Kleermaeker FGCM, Meulstee J, Verhagen WIM. The controversy of the normal values of ultrasonography in carpal tunnel syndrome: diagnostic accuracy of wrist-dependent CSA revisited. *Neurol Sci*. 2019;40(5):1041-7.
273. Tahmaz M, Yoon MS, Schellinger PD, Philipps J. Cross-sectional area in median and ulnar nerve ultrasound correlates with hand volume. *Muscle Nerve*. 2020;62(1):83-8.
274. Bonnel F. Microscopic anatomy of the adult human brachial plexus: an anatomical and histological basis for microsurgery. *Microsurgery*. 1984;5(3):107-18.
275. Johnson EO, Vekris MD, Zoubos AB, Soucacos PN. Neuroanatomy of the brachial plexus: the missing link in the continuity between the central and peripheral nervous systems. *Microsurgery*. 2006;26(4):218-29.
276. Barkmeier JM, Luschei ES. Quantitative analysis of the anatomy of the epineurium of the canine recurrent laryngeal nerve. *J Anat*. 2000;196 ( Pt 1):85-101.
277. Tillett RL, Afoke A, Hall SM, Brown RA, Phillips JB. Investigating mechanical behaviour at a core-sheath interface in peripheral nerve. *J Peripher Nerv Syst*. 2004;9(4):255-62.
278. Sunderland S. The connective tissues of peripheral nerves. *Brain*. 1965;88(4):841-54.
279. Sunderland S. The adipose tissue of peripheral nerves. *Brain*. 1945;68:118-22.



280. Watanabe T, Ito H, Morita A, Uno Y, Nishimura T, Kawase H, et al. Sonographic evaluation of the median nerve in diabetic patients: comparison with nerve conduction studies. *J Ultrasound Med*. 2009;28(6):727-34.
281. Chen J, Wang CL, Wu S, He S, Ren J. The feasibility of using high-resolution ultrasonography to assess ulnar nerve in patients with diabetes mellitus. *J Ultrason*. 2017;17(70):160-6.
282. Nguyen NT, Nguyen XM, Lane J, Wang P. Relationship between obesity and diabetes in a US adult population: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2006. *Obes Surg*. 2011;21(3):351-5.
283. Bathala L, Kumar P, Kumar K, Visser LH. Ultrasonographic cross-sectional area normal values of the ulnar nerve along its course in the arm with electrophysiological correlations in 100 Asian subjects. *Muscle Nerve*. 2013;47(5):673-6.
284. Beekman R, Visser LH, Verhagen WI. Ultrasonography in ulnar neuropathy at the elbow: a critical review. *Muscle Nerve*. 2011;43(5):627-35.
285. Chumlea WC, Guo SS, Kuczmarski RJ, Flegal KM, Johnson CL, Heymsfield SB, et al. Body composition estimates from NHANES III bioelectrical impedance data. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2002;26(12):1596-609.
286. Dey DK, Bosaeus I, Lissner L, Steen B. Body composition estimated by bioelectrical impedance in the Swedish elderly. Development of population-based prediction equation and reference values of fat-free mass and body fat for 70- and 75-y olds. *Eur J Clin Nutr*. 2003;57(8):909-16.
287. Kanehisa H, Ikegawa S, Fukunaga T. Comparison of muscle cross-sectional area and strength between untrained women and men. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol*. 1994;68(2):148-54.
288. Cartwright MS, Shin HW, Passmore LV, Walker FO. Ultrasonographic reference values for assessing the normal median nerve in adults. *J Neuroimaging*. 2009;19(1):47-51.
289. Yalcin E, Onder B, Akyuz M. Ulnar nerve measurements in healthy individuals to obtain reference values. *Rheumatol Int*. 2013;33(5):1143-7.
290. Yoon JS, Hong SJ, Kim BJ, Kim SJ, Kim JM, Walker FO, et al. Ulnar nerve and cubital tunnel ultrasound in ulnar neuropathy at the elbow. *Arch Phys Med Rehabil*. 2008;89(5):887-9.
291. Bedewi MA, Yousef AM, Abd-Elghany AA, El-Sharkawy MS, Awad EM. Estimation of ultrasound reference values for the ulnar nerve fascicular number and cross-sectional area in young males: A cross-sectional study. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(10):e6204.
292. Ozturk E, Sonmez G, Colak A, Sildiroglu HO, Mutlu H, Senol MG, et al. Sonographic appearances of the normal ulnar nerve in the cubital tunnel. *J Clin Ultrasound*. 2008;36(6):325-9.
293. Tagliafico A, Tagliafico G, Martinoli C. Nerve density: a new parameter to evaluate peripheral nerve pathology on ultrasound. Preliminary study. *Ultrasound Med Biol*. 2010;36(10):1588-93.
294. Bignotti B, Cadoni A, Assini A, Martinoli C, Tagliafico A. Fascicular involvement in common fibular neuropathy: Evaluation with ultrasound. *Muscle Nerve*. 2016;53(4):532-7.
295. Vanderschueren GA, Meys VE, Beekman R. Doppler sonography for the diagnosis of carpal tunnel syndrome: a critical review. *Muscle Nerve*. 2014;50(2):159-63.
296. Telleman JA, Grimm A, Goedee S, Visser LH, Zaidman CM. Nerve ultrasound in polyneuropathies. *Muscle Nerve*. 2018;57(5):716-28.
297. Bell MA, Weddell AG. A descriptive study of the blood vessels of the sciatic nerve in the rat, man and other mammals. *Brain*. 1984;107 ( Pt 3):871-98.
298. Mawrin C, Schütz G, Schröder JM. Correlation between the number of epineurial and endoneurial blood vessels in diseased human sural nerves. *Acta Neuropathol*. 2001;102(4):364-72.

299. Akcar N, Ozkan S, Mehmetoglu O, Calisir C, Adapinar B. Value of power Doppler and gray-scale US in the diagnosis of carpal tunnel syndrome: contribution of cross-sectional area just before the tunnel inlet as compared with the cross-sectional area at the tunnel. *Korean J Radiol.* 2010;11(6):632-9.
300. Joy V, Therimadasamy AK, Chan YC, Wilder-Smith EP. Combined Doppler and B-mode sonography in carpal tunnel syndrome. *J Neurol Sci.* 2011;308(1-2):16-20.
301. Borire AA, Issar T, Kwai NC, Visser LH, Simon NG, Poynten AM, et al. Sonographic assessment of nerve blood flow in diabetic neuropathy. *Diabet Med.* 2020;37(2):343-9.
302. Ghasemi-Esfe AR, Khalilzadeh O, Vaziri-Bozorg SM, Jajroudi M, Shakiba M, Mazloumi M, et al. Color and power Doppler US for diagnosing carpal tunnel syndrome and determining its severity: a quantitative image processing method. *Radiology.* 2011;261(2):499-506.
303. Chen J, Chen L, Wu L, Wang R, Liu JB, Hu B, et al. Value of superb microvascular imaging ultrasonography in the diagnosis of carpal tunnel syndrome: Compared with color Doppler and power Doppler. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(21):e6862.
304. Carandang MAE, Takamatsu N, Nodera H, Mori A, Mimura N, Okada N, et al. Velocity of intraneural blood flow is increased in inflammatory neuropathies: sonographic observation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2017;88(5):455-7.
305. Dejaco C, Stradner M, Zauner D, Seel W, Simmet NE, Klammer A, et al. Ultrasound for diagnosis of carpal tunnel syndrome: comparison of different methods to determine median nerve volume and value of power Doppler sonography. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(12):1934-9.
306. Ghasemi-Esfe AR, Khalilzadeh O, Mazloumi M, Vaziri-Bozorg SM, Niri SG, Kahnouji H, et al. Combination of high-resolution and color Doppler ultrasound in diagnosis of carpal tunnel syndrome. *Acta Radiol.* 2011;52(2):191-7.
307. Mohammadi A, Ghasemi-Rad M, Mladkova-Suchy N, Ansari S. Correlation between the severity of carpal tunnel syndrome and color Doppler sonography findings. *AJR Am J Roentgenol.* 2012;198(2):W181-4.
308. Gupta R, Gray M, Chao T, Bear D, Modafferi E, Mozaffar T. Schwann cells upregulate vascular endothelial growth factor secondary to chronic nerve compression injury. *Muscle Nerve.* 2005;31(4):452-60.
309. Tuncali D, Barutcu AY, Terzioğlu A, Aslan G. Carpal tunnel syndrome: comparison of intraoperative structural changes with clinical and electrodiagnostic severity. *Br J Plast Surg.* 2005;58(8):1136-42.
310. Frijlink DW, Brekelmans GJ, Visser LH. Increased nerve vascularization detected by color Doppler sonography in patients with ulnar neuropathy at the elbow indicates axonal damage. *Muscle Nerve.* 2013;47(2):188-93.
311. Vijayan J, Chan YC, Therimadasamy A, Wilder-Smith EP. Role of combined B-mode and Doppler sonography in evaluating neurolymphomatosis. *Neurology.* 2015;85(9):752-5.
312. Van Dam PS, Cotter MA, Bravenboer B, Cameron NE. Pathogenesis of diabetic neuropathy: focus on neurovascular mechanisms. *Eur J Pharmacol.* 2013;719(1-3):180-6.
313. Eaton SE, Harris ND, Ibrahim S, Patel KA, Selmi F, Radatz M, et al. Increased sural nerve epineurial blood flow in human subjects with painful diabetic neuropathy. *Diabetologia.* 2003;46(7):934-9.
314. Tesfaye S, Malik R, Harris N, Jakubowski JJ, Mody C, Rennie IG, et al. Arterio-venous shunting and proliferating new vessels in acute painful neuropathy of rapid glycaemic control (insulin neuritis). *Diabetologia.* 1996;39(3):329-35.
315. Grimm A, Vittore D, Schubert V, Lipski C, Heiling B, Décard BF, et al. Ultrasound pattern sum score, homogeneity score and regional nerve enlargement index for differentiation of demyelinating inflammatory and hereditary neuropathies. *Clin Neurophysiol.* 2016;127(7):2618-24.

316. Burns J, Bray P, Cross LA, North KN, Ryan MM, Ouvrier RA. Hand involvement in children with Charcot-Marie-Tooth disease type 1A. *Neuromuscul Disord*. 2008;18(12):970-3.
317. Burns J, Ryan MM, Ouvrier RA. Evolution of foot and ankle manifestations in children with CMT1A. *Muscle Nerve*. 2009;39(2):158-66.
318. Verhamme C, van Schaik IN, Koelman JH, de Haan RJ, de Visser M. The natural history of Charcot-Marie-Tooth type 1A in adults: a 5-year follow-up study. *Brain*. 2009;132(Pt 12):3252-62.
319. Gabreëls-Festen AA, Joosten EM, Gabreëls FJ, Jennekens FG, Janssen-van Kempen TW. Early morphological features in dominantly inherited demyelinating motor and sensory neuropathy (HMSN type I). *J Neurol Sci*. 1992;107(2):145-54.
320. Robaglia-Schlupp A, Pizant J, Norreel JC, Passage E, Sabéran-Djoneidi D, Ansaldi JL, et al. PMP22 overexpression causes dysmyelination in mice. *Brain*. 2002;125(Pt 10):2213-21.
321. Härtig F, Ross M, Dammeier NM, Fedtke N, Heiling B, Axer H, et al. Nerve Ultrasound Predicts Treatment Response in Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy-a Prospective Follow-Up. *Neurotherapeutics*. 2018;15(2):439-51.
322. Fisse AL, Pitarokoili K, Motte J, Gamber D, Kerasnoudis A, Gold R, et al. Nerve echogenicity and intranerve CSA variability in high-resolution nerve ultrasound (HRUS) in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP). *J Neurol*. 2019;266(2):468-75.
323. Wiesler ER, Chloros GD, Cartwright MS, Smith BP, Rushing J, Walker FO. The use of diagnostic ultrasound in carpal tunnel syndrome. *J Hand Surg Am*. 2006;31(5):726-32.
324. Rothman KJ. No adjustments are needed for multiple comparisons. *Epidemiology*. 1990;1(1):43-6.
325. Perneger TV. What's wrong with Bonferroni adjustments. *BMJ*. 1998;316(7139):1236-8.
326. Benjamini Y, Hochberg Y. Controlling the False Discovery Rate: A Practical and Powerful Approach to Multiple Testing. *Journal of the Royal Statistical Society Series B (Methodological)*. 1995;57(1):12.
327. Bender R, Lange S. Adjusting for multiple testing--when and how? *J Clin Epidemiol*. 2001;54(4):343-9.
328. Harrington MB. Some methodological questions concerning receiver operating characteristic (ROC) analysis as a method for assessing image quality in radiology. *J Digit Imaging*. 1990;3(4):211-8.
329. Burgueño MJ, García-Bastos JL, González-Buitrago JM. [ROC curves in the evaluation of diagnostic tests]. *Med Clin (Barc)*. 1995;104(17):661-70.
330. Rojo Abuín JM. Regresión lineal múltiple. Instituto de Economía y Geografía, Madrid. España. ; 2007.